

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti mikrokrytalické celulosy a stearanu  
hlinitého

Determining the compression behaviour of microcrystalline  
cellulose and aluminium stearate

Tímto bych chtěla poděkovat panu Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, přístup a trpělivost v průběhu zpracování této diplomové práce a paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při měření experimentální části.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Literatura a další zdroje, z nichž jsem při práci čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

## Obsah

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Úvod.....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2. Teoretická část.....</b>   | <b>8</b>  |
| 2.1. Charakterizace mikrokrytalické celulosy a stearanu hlinitého.....             | 9         |
| 2.1.1. Mikrokrytalická celulosa.....   | 9         |
| 2.1.2. Stearan hlinitý.....  | 11        |
| 2.2. Viskoelasticita u tablet.....   | 12        |
| 2.2.1. Vliv sacharosy na elastický odskok.....                                     | 12        |
| 2.2.2. Vliv laktosy a mikrokrytalické celulosy na elastický odskok.....            | 14        |
| 2.2.3. Vliv polysacharidů na elastický odskok.....                                 | 15        |
| 2.2.3.1. Vliv škrobu na elastický odskok.....                                      | 15        |
| 2.2.3.2. Vliv HPMC na elastický odskok.....  | 18        |
| 2.2.3.3. Vliv alginátů na elastický odskok.....                                    | 19        |
| 2.2.4. Vliv sodné soli naproxenu na elastický odskok.....                          | 21        |
| 2.2.5. Vliv nitrofurantoinu na elastický odskok.....                               | 25        |
| 2.2.6. Vliv paracetamolu na elastický odskok.....                                  | 27        |
| 2.2.7. Vliv acetazolamidu na elastický odskok.....                                 | 28        |
| 2.2.8. Vliv nanosuspenzního celecoxibu na elastický odskok.....                    | 30        |
| 2.2.9. Vliv krystalických forem nimesulidu na elastický odskok.....                | 32        |
| 2.2.10. Vliv propyphenazonu na elastický odskok.....                               | 34        |
| 2.2.11. Vliv reologických vlastností sušenkového těsta na<br>elastický odskok..... | 36        |
| 2.3. Úkol práce.....   | 39        |
| <b>3. Experimentální část .....</b>  | <b>40</b> |
| 3.1. Použité suroviny.....   | 41        |
| 3.2. Použité přístroje a zařízení.....   | 42        |
| 3.3. Postup práce.....   | 45        |
| 3.3.1. Příprava tabletovin.....  | 45        |
| 3.3.2. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50.....                                      | 45        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.3.3. Hodnocení lisovacího procesu na základě záznamu<br>síla-dráha pomocí energií lisování..... | 46        |
| 3.3.4. Vyhodnocení získaných dat.....   | 47        |
| 3.3.5. Stanovení relaxace tablet.....   | 48        |
| <b>4. Tabulky a grafy.....</b>  | <b>50</b> |
| 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....   | 51        |
| 4.2. Tabulky.....   | 52        |
| 4.3. Grafy.....   | 61        |
| <b>5. Diskuse.....</b>  | <b>78</b> |
| 5.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování.....   | 79        |
| 5.1.1 Vliv lisovacího tlaku na energii $E_1$ .....  | 79        |
| 5.1.2. Vliv lisovacího tlaku na energii $E_2$ .....   | 79        |
| 5.1.3. Vliv lisovacího tlaku na energii $E_3$ .....   | 79        |
| 5.1.4. Vliv lisovacího tlaku na energii $E_{lis}$ .....   | 79        |
| 5.1.5. Vliv lisovacího tlaku na parametr $Pl$ .....   | 80        |
| 5.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet.....  | 80        |
| 5.3. Vliv koncentrace stearanu hlinitého na energie lisování.....                                 | 80        |
| 5.3.1. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_1$ .....                                      | 81        |
| 5.3.2. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_2$ .....                                      | 81        |
| 5.3.3. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_3$ .....                                      | 81        |
| 5.3.4. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_{lis}$ .....                                  | 81        |
| 5.3.5. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $Pl$ .....                                       | 82        |
| 5.3.6. Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci.....   | 82        |
| <b>6. Závěr.....</b>  | <b>83</b> |
| 6.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování.....   | 84        |
| 6.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci.....   | 84        |
| 6.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování.....                                       | 84        |
| <b>7. Literatura.....</b>   | <b>86</b> |
| <b>8. Abstrakt.....</b>   | <b>91</b> |

## **1. Úvod**

Tablety jsou v dnešní době nejrozšířenější a nejlevnější lékovou formou. Jsou to tuhé, mechanicky pevné přípravky, které mohou obsahovat buď jednu nebo více léčivých látek. Tato léková forma přináší řadu výhod, např. stabilitu léčivé látky, zabezpečuje stálost dávky, umožňuje maskovat nepříjemnou chuť i zápach a umožňuje prolongaci účinku. To je jen stručný výčet výhod, proto je snaha výrobu tablet co nejvíce zdokonalit.

Tablety musí samozřejmě vyhovovat i četným zkouškám dle Českého lékopisu, jako jsou zkoušky na obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost, zkouška rozpadavosti, oděr neobalených tablet, pevnost tablet a spousta dalších.

V poslední době je snaha vyjádřit proces lisování pomocí matematických modelů, používají se rovnice lisování, které vyjadřují závislost výšky na lisovacím tlaku, dále se zjišťují visko-elastické vlastnosti lisovaného materiálu. Za daným účelem lze využít záznam síla-dráha, výpočet relaxace nebo stress-relaxation.

Cílem této práce je charakterizace mikrokrystallické celulózy s kluznou látkou v podobě stearanu hlinitého pomocí záznamu síla-dráha a relaxace tablet.

## **2. Teoretická část**



# Charakterizace mikrokrytalické celulosy a stearanu hlinitého

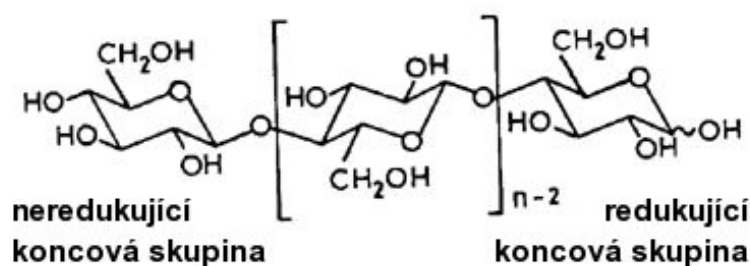
## 2.1.1. Mikrokrytalická celuloza (MCC)<sup>1</sup>

Empirický vzorec:  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $n \sim 220$

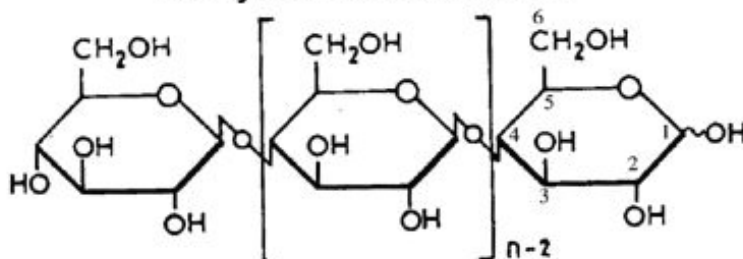
Molekulová hmotnost:  $\sim 36\,000$

Strukturní vzorec: viz obr.1<sup>2</sup>

Obr.1



Někdy se kreslí následovně:



MCC je velmi široce používána do léčiv, v první řadě jako pojivo/rozpuštědlo v perorálních tabletách a v přípravě kapslí, kde je používána při mokré granulaci a při přímém lisování. Kromě toho má využití jako pojivo/rozpuštědlo, má lubrikační a rozvolňovací vlastnosti, které jsou velice výhodné při tabletování. Je široce používána v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

MCC je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza vyskytující se jako bílý krystalický prášek, bez zápachu a chuti. Je komerčně dostupná v různých velikostech částic a vlhkostních stupních, takže má různé vlastnosti a využití.

Mezi typické vlastnosti patří např.: bod tání 260-270 °C, obsah vlhkosti menší jak 5% w/w, hygroskopičnost, co se rozpustnosti týče, tak je mírně rozpustná v 5% w/v roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, rozpustná v kyselinách a většině organických rozpouštědlech.

Stabilita a podmínky uchovávání: MCC je stabilní, nicméně hygroskopický materiál. V sypké formě by měla být uchovávána v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

Výroba: MCC je vyráběna kyselou hydrolýzou z  $\alpha$ -celulózy, která se získává z dužiny vláknitých rostlinných materiálů. Následující hydrolýzou vzniklá hydrocelulóza je čištěna filtrací a sušena rozprašováním do sucha.

Z hlediska bezpečnosti je MCC považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál. Systémově se nevstřebává, a tak má malý toxický potenciál. Větší konzumace celulózy může mít projímavé účinky. Úmyslné zneužití buď inhalační nebo injekční cestou vede ke vzniku celulózních granulomů.

MCC může dráždit oči, proto je při práci s touto látkou vhodné používat rukavice, ochranné brýle a protiprachovou dýchací masku.

V současné době je dostupných několik typů MCC, které se od sebe liší metodou přípravy, velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypností a jinými fyzikálními vlastnostmi.

Nejpoužívanějším druhem MCC je Avicel.

### 2.1.2. Stearan hlinitý

Empirický vzorec:  $C_{54}H_{105}AlO_6$

Strukturní vzorec:  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_3Al$

Stearan hlinitý<sup>3</sup> je převážně používaný v mikrokapsulích a ve výrobě mazadel.

Vyskytuje se jako typicky bílý, jemný a objemný prášek slabého zápachu po mastných kyselinách. Je to tvrdý materiál.

Bod tání se pohybuje v rozmezí 117-120 °C.

Co se týče rozpustnosti, tak je prakticky nerozpustný ve vodě. Rozpustný je v ethanolu (95%), benzínu, terpentýnovém oleji a minerálních olejích.

Stabilita a podmínky uchovávání: Stearan hlinitý by měl být uložen v dobře uzavřených nádobách na chladném, suchém místě. Za normálních podmínek uchovávání a užívání je stabilní.

Příprava: Stearan hlinitý je připravován reakcí hliníku s kyselinou stearovou. Opatrnosti by mělo být dbáno při zahřívání, kdy dochází k rozkladu a uvolňování ostrého, štiplavého kouře a dráždivých par.

## Viskoelasticita u tablet

V následující části této diplomové práce bylo hodnoceno několik prací s různými typy látek, u kterých se zkoumaly jejich lisovací vlastnosti v závislosti na elastickém odskoku.

### 2.2.1. Vliv sacharosy na elastický odskok

V první studii se autoři K. Chansanroj a G. Betz<sup>4</sup> zabývali objasněním hydrofilně-lipofilních vlastností částic při tabletování a uvolňováním léčivé látky z tablety. Objektem zkoumání byl stearát sacharosy s hydrofilně-lipofilní hodnotou (HLB) od 0 do 16. Byly vytvářeny a testovány tablety obsahující estery sacharosy (SE), metoprolol tartarát jako vysoce rozpustnou látku a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého jako plnivo v poměru 1:1:2.

Tablety byly připraveny s použitím přístroje Presster® (Metropolitan výpočetní Co, US). Na jednu tabletu bylo použito 400mg směsi, a z toho bylo 100mg MTP.

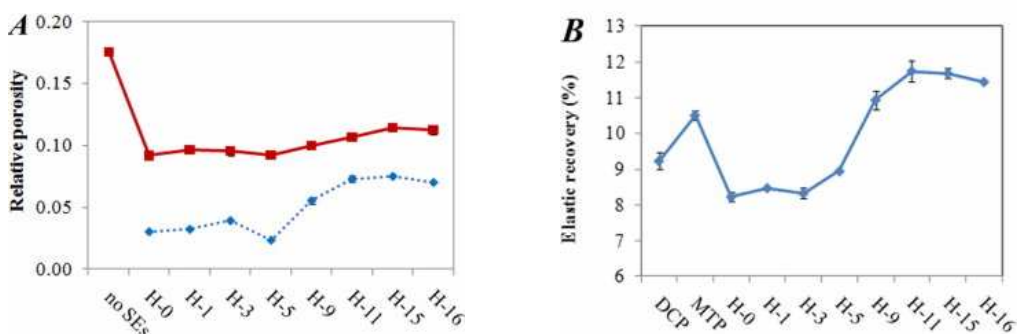
U vzniklých tablet bylo hodnoceno několik parametrů (např. hmotnost tablet, rozměr tablet, pevnost tablet,...) a jedním z nich byl i elastický odskok měřený na tabletách po 24 hodinovém uskladnění podle vztahu:

$$ER = 100 * [(T_0 - T_i) / T_i],$$

kde  $T_i$  je tloušťka tablety v matrici a  $T_0$  je tloušťka tablety po 24 hodinách.

Autoři došli k závěru, že začleněním SE se významně snížila pórovitost z hodnoty 0,18 na přibližně 0,10, jakož i elastický odskok. Zvýšením HLB hodnoty z 5 na 15 se postupně zvyšovala pórovitost tablet, elastický odskok i pevnost v tahu v důsledku zvýšeného propojení vodíků mezi monoestery. Přidání

SE také usnadnilo bobtnání a tím i rychlost uvolňování drogy. Nejlepší vlastnosti vykazovaly tablety obsahující SE s HLB hodnotami 3-16, viz obrázky A a B.



Ve druhé studii se švédští autoři<sup>5</sup> zabývali vlivem dvou různých velikostí částic u třech různých látek (NaCl, sacharosa, polyethylen glykol) na vlastnosti tablet při lisování různým tlakem.

Pórovitost byla zaznamenána jako funkce tlaku každou milisekundu během komprese a dekomprese (Armstrong a Haines-Nutt, 1972; Duberg a Nystrom, 1986).

Elastický odskok během procesu tabletování ( $E\%$ ) byl vypočítán:

$$(E\%) = [ (T_{\max} - T_{\min}) / T_{\min} ] * 100,$$

kde  $T_{\min}$  je minimální tloušťka během lisování a  $T_{\max}$  je maximální tloušťka během dekompresní fáze

Elastický odskok byl určen pro dvě velikosti frakce testovaných materiálů, a byly prezentovány průměrné hodnoty tří tablet. Údaje pro hodnocení elastického odskoku byly zaznamenány při tlaku 300 a 1200MPa a průměr tablet byl ve všech případech 5,65mm. Obvykle je vhodnější použít pro výpočet elastického odskoku hodnoty porosity, v této studii byl ale elastický odskok vypočten ze změny

tloušťky při lisování, kvůli některým záporným hodnotám porosity.

Z naměřených a vypočítaných hodnot bylo zjištěno, že u všech tří testovaných látek zvýšení tlaku při lisování vedlo ke zvýšení elastického odskoku. Velikost částic při lisování neměla velký vliv na elastický odskok. Největší návrat elastických vlastností byl pozorován u polyethylenglykolu a nejmenší u NaCl.

### **2.2.2. Vliv laktosy a mikrokrytalické celulosy na elastický odskok**

Autoři Eijiro Horisawa, Kazumi Danjo a Hisakazu Sunada<sup>6</sup> studovali fyzikální a mechanické vlastnosti laktosového a celulosového granulátu, který byl připraven několika různými způsoby granulací a vliv jejich vlastností na výrobu a pevnost tablet.

Při výrobě granulátu byla použita laktosa (LC) a mikrokrytalická celuloza (MC), u kterých byl měřen průměr a pravá hustota. Jako pojivo byl použit polyvinylpyrrolidon. Granulát byl připraven třemi způsoby. LC byla připravena fluidní, protlačovací a agitační granulací, MC protlačovací, suchou a agitační granulací. U vyrobeného granulátu pak byla měřena velikost a tvar zrn, hustota, porosita, tvrdost a výška granulátu v matrici před a po stlačení, čím byl vypočten stupeň komprese-neboli hodnota C, a dále byla hodnocena výška tablety po 24 hodinách, z čehož pak byl vypočítán elastický odskok.

Z výsledků vyplynulo, že LC je křehčí než MC a že snižující se porosita vyžaduje vynaložení větší lisovací síly. Autoři dále dospěli k názoru, že tablety vyrobené z LC nejsou tak pevné a jejich pevnost je minimálně ovlivněna způsobem granulace. To se rozhodně nedalo říct u tablet vyrobených z MC, které byly mnohem pevnější a jejich pevnost byla podstatně více ovlivněna typem

granulační metody. Tablety připravené suchou a protlačovací granulací byly silné a pevné, kdežto tablety připravené agitační metodou byly mnohem křehčí a slabší.

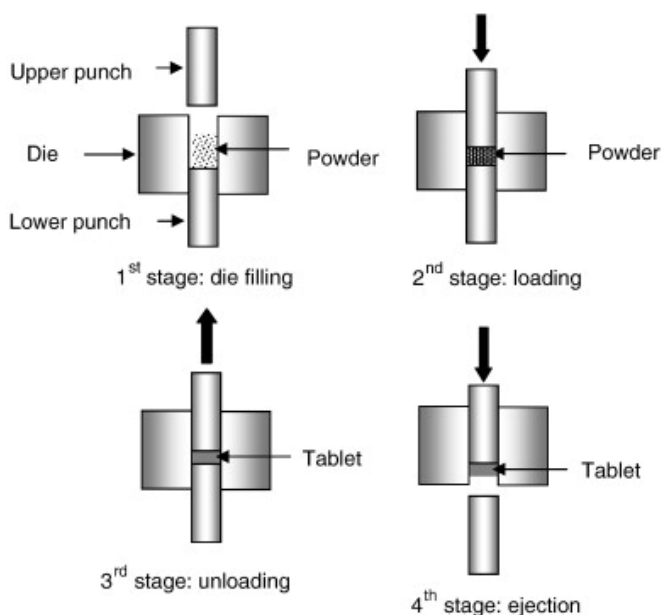
### 2.2.3. Vliv polysacharidů na elastický odskok

#### 2.2.3.1. Vliv škrobu na elastický odskok

V této studii se autoři M.S. Anuar a B.J. Briscoe<sup>7</sup> zabývali elastickým odskokem škrobu během vysunovací fáze lisování.

Při lisování tablet se totiž rozlišují 4 fáze: 1) plnění, 2) „zatížení“, 3) „odtížení“ a 4) vysunutí (viz obr.1)

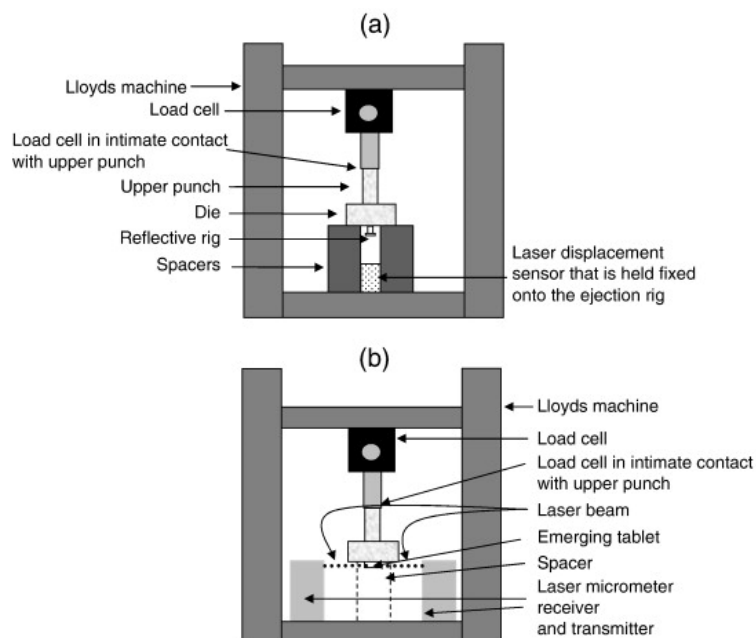
Obr. 1



Jako materiál použili částečně předželatinovaný škrob (škrob 1500, Colorcon U.S.A.) a vylisovali z něho tablety o hmotnosti 0,500g při různých tlacích (29MPa, 93MPa a 190MPa) a při rychlosti posunu lisu 16,7 microm/s a při tlacích 23MPa, 90MPa a 188MPa při rychlosti posunu lisu 4167 microm/s.

Poté autoři zkoumali chování tablety ve čtvrté fázi vysunutí, přesněji po ukončení fáze odtížení byl dolní lisovací trn odstraněn a k hornímu byl přidán citlivý siloměr. Horní lisovací trn byl posunován směrem dolů a jakmile zaznamenal sílu 0,5N, bylo to považováno za zahájení vypuzovací fáze a počátek měření. Siloměr pak zaznamenával vypuzující sílu, kterou tableta kladla při vysunutí. Současně byl do dolního lisovacího trnu umístěn laserový měřič, který zaznamenával velikost tablety - viz obr. 2.

Obr. 2



Autoři dospěli k závěrům, že počáteční ultrakrátké zvýšení výšky tablety je rychle následováno (asi pod vlivem tlaku při vytlačování tablety) snížením výšky tablety, tzv. rekompres. Výška tablety se ale postupně vrací k hodnotě ze začátku této fáze a nakonec stoupá. Logicky, hlavní nárůst výšky tablety nastává, jakmile se tableta dostane ven z lisovací dutiny. Nárůst výšky tablety po fázi rekompres je prakticky nepřímě úměrný vypuzovací síle.

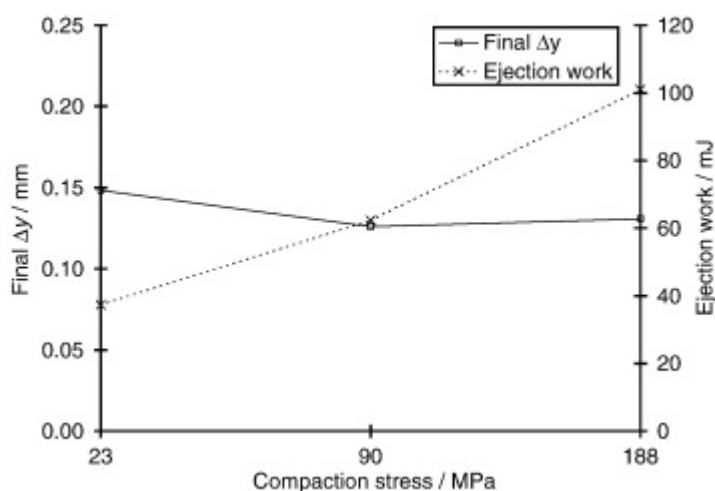


Autoři dále diskutovali vlastnosti škrobu jako plasticky deformovatelného materiálu. Dále zjistili, že čas během komprese (respektive přesněji celý čas, kdy je materiál pod tlakem ve fázích 2 a 3) má významný účinek na vlastnosti tablety kvůli pomalé plastické deformaci škrobu.

Třetí práce během vypuzovací fáze se jinak nazývá vypuzovací práce (ejection work), což je plocha pod křivkou vypuzující síly.

Při pomalém posunu lisu klesá nárůst velikosti tablety v závislosti na lisovacím tlaku, což naznačuje vysoký stupeň plastické deformace - znamená to, že za těchto podmínek je škrob v tabletě schopen ponechat schovanou elastickou energii a nedochází tak k velké změně výšky tablety. S tím souvisí i zvýšení vypuzovací síly v závislosti na tlaku (viz obr. 3).

Obr. 3



Naopak při vyšší rychlosti lisování je vzestup výšky tablety v souladu s vypuzovací silou. Obě stoupají při tlaku 29MPa až 93MPa, naopak lehce klesají při dalším vzestupu tlaku na 190MPa (při tomto tlaku je plastická deformace opět relativně vysoká).

Autoři dospěli k závěru, že vysoká rychlost lisování vede k většímu elastickému chování, tablety si pak uchovávají elastickou energii (měřitelnou jako vypuzovací

sílu) a to vede k vyššímu vzestupu výšky tablety. Naopak při nízké lisovací rychlosti jsou tablety schopny si uchovat elastickou energii ve vypuzovací fázi kvůli relativně vysoké plastické deformaci.

Po vysunutí tablety z lisovací dutiny byla pozorována oscilace šířky tablety. Maximální rozdíl mezi kontrakcí a expanzí tablety byl 50-70microm. Při nižším lisovacím tlaku byla tato oscilace delší.

### **2.2.3.2. Vliv hydroxypropylmethylcelulosy na elastický odskok**

Britští autoři I.J. Hardy, W.G. Cook a C.D. Melia<sup>8</sup> studovali vlastnosti vysokomolekulární hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC) s různými plastifikátory. V dřívějších studiích bylo zjištěno, že HPMC s vyšší molekulovou hmotností je mnohem tvrdší, méně plastická a potřebuje větší lisovací sílu než HPMC s nižší molekulovou hmotností. Tato studie se zabývala otázkou, zda vhodný plastifikátor může tyto vlastnosti ovlivnit.

Zkoušenou látkou byla HPMC a jako plastifikátory byly vybrány: propylenglykol (PG), glycerol (GC), dybutyl sebecit (DBS) a triacetin (TRI). Granulát z těchto látek byl vyroben vlhkou granulací a byla použita buď samotná HPMC nebo HPMC s plastifikátorem. Byla měřena teplota přeměny, tlak potřebný k dosažení plastické deformace, rychlost deformace, plastická energie, která se spotřebovává na plastickou deformaci, elastický odskok, který byl měřen u tablet po 24 hodinách, a pevnost tablet.

Nejlepší a tudíž nejmenší lisovací tlak potřebný k překročení elastické deformace a dosažení plastické deformace byl u HPMC a PG. Pokud bychom chtěli porovnat tlaky od nejmenšího po největší u jednotlivých látek, pak: HPMC s PG < HPMC s DBS < HPMC s GC < HPMC s TRI < HPMC.

Nejrychleji se deformovala HPMC s PG, pak s GC, samotná HPMC, HPMC s TRI a nakonec HPMC s DBC. Nejmenší teplota byla naměřena opět u HPMC s PG, pak u HPMC s GC. U ostatních plastifikátorů se hodnota podobala hodnotě naměřené u samotné HPMC. Dále autoři zjistili, že při lisování se u plastifikované

HPMC spotřebuje méně energie než u neplastifikované. Z toho vyplývá, že HPMC s PG vykazuje nejlepší vlastnosti. PG snížil tlak o 32%, teplotu o 130 °C a snížil spotřebu energie.

Dále byla ve studii vyhodnocena pevnost a elastický odskok, kde se zjistilo, že do tlaku 70 MPa tvoří HPMC s PG silné pevné tablety než HPMC s jiným plastifikátorem, kde byla pevnost podstatně menší než u samotné HPMC. I když od tlaku 70 Mpa je už pevnost HPMC s PG konstantní okolo 3 MPa, a u samotné HPMC pevnost i nadále stoupá. Tento rozdíl však není tak výrazný jako u ostatních plastifikátorů. Podobné je to i u elastického odskoku. Platí, že čím vyšší lisovací síla, tím menší elastický odskok. U HPMC je elastický odskok okolo 10%, u HPMC s PG okolo 15% a u ostatních plastifikátorů až okolo 50%. Z toho všeho vyplývá, že hydrofobní plastifikátory sice vedly k redukci tlaku, ale naopak snížily pevnost a zvýšily odskok. Jako nejlepší bylo použít PG.

### **2.2.3.3. Vliv alginátů na elastický odskok**

V další studii se Wolfgang Schmid a Katharina M. Picker-Freyer<sup>9</sup> zabývali hodnocením vhodností alginátů pro měkké tabletování.

Pro tyto účely bylo použito 7 různých alginátů s různou molekulovou hmotností (dvě draselné soli s různým poměrem guluronové kyseliny KF 200 a KF 200 RBS, a pět sodných solí s rozdílným poměrem guluronové kyseliny a různou molekulovou hmotností, LF 240 D, LF 120 M, LF 200 M, LF 200 S a HF 120 RBS) a jako referenční látka byla použita mikrokrystalická celulóza (MCC). Za účelem testování byly na výrobu tablet použity enterosolventní pelety, které sloužily jako citlivý materiál. Metoda tabletování byla analyzována pomocí 3-D modelovací techniky.

Tvorba tablet je proces spojený s poměrně vysokým tlakem za účelem vytvoření vhodných výlisků. Měkké tabletování, neboli soft tableting, je tabletování pomocí

pomocných látek s vyšší pružnou deformací, což umožňuje snadnější lisování léčivých látek citlivých na tlak.

Tablety byly lisovány na přístroji (EK0/DMS, No 1.0083.92; Korsch GmbH, Německo) v místnosti s teplotou  $22 \pm 1^\circ \text{C}$  a s  $42 \pm 2\%$  relativní vlhkostí. Stejně objemy látek na základě zdánlivé hustoty částic byly tabletovány různým stupněm maximální relativní hustoty (prel, max) tablet mezi 0,75 a 0,95 (s přesností 0,001).

Po 10 dnech byla stanovena výška tablet a elastický odskok tablet byl vypočítán pomocí rovnice Armstrong a Haines-Hutt :

$$\text{ER (\%)} = 100 * [ (H_1 - H_0) / H_0 ],$$

kde  $H_1$  je výška tablety po desetidenním uskladnění a  $H_0$  je minimální výška tablety při zatížení. Bylo analyzováno 5 tablet a vypočítány průměry a směrodatné odchylky.

Autoři došli k zvěřům, že nejvyšší elastický odskok po desetidenním uchovávání vykazovaly tablety obsahující algináty draselné (KF 200 přes 20% při všech maximálních relativních hustotách, kromě nejvyšší rel. hustoty, kdy je elastický odskok poměrně nižší). Podobné vlastnosti vykazují i tablety s alginátem draselným obsahujícím vysoký podíl guluronové kyseliny (LF 200 S) ve srovnání s ostatními tabletami se sodnými solemi kromě HF 120 RBS, všechny další sodné soli alginátu vykazují nižší hodnoty než ER LF 200 S.

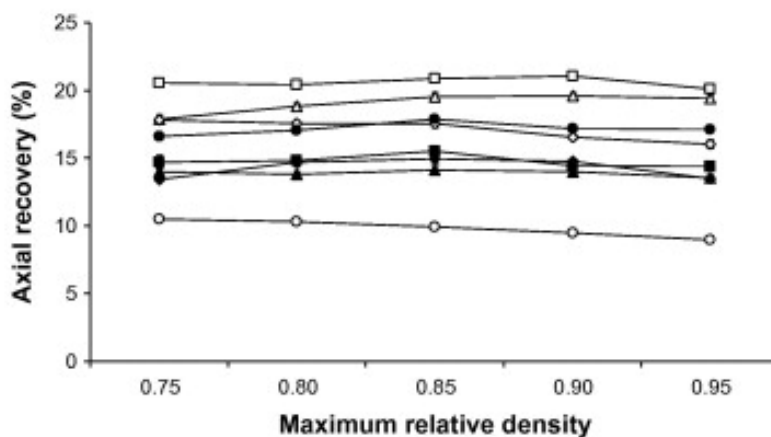
Pokud bychom srovnali hodnoty ER od největšího po nejmenší, pak by bylo pořadí:

KF 200 > KF 200 RBS > HF 120 RBS ~ LF 200 S > LF 200 M > LF 240 D > LF 120 M. Též viz obr. 1.

Poměr kyseliny guluronové ovlivňuje nejen vlastnosti při tabletování, ale také chování tablet po uskladnění. Navíc tablety obsahující draselné soli alginátů vykazují po uchovávání vyšší elastický odskok, než tablety se sodnými algináty.

Ve srovnání s carragenany a chitosany je lisovatelnost alginátů nižší.

Obr. 1: Elastický odskok tablet po 10 dnech skladování (■ LF 200 M, ▲ LF 120 M, ◆ LF 240 D, ● LF 200 S, □ KF 200, KF 200 RBS, ◇ HF 120 RBS, ○ MCC).



#### 2.2.4. Vliv sodné soli naproxenu na elastický odskok

Autoři Ledjan Malaj, Roberta Censi, Zehadin Gashi a Piera di Martino<sup>10</sup> se zabývali technologickými vlastnostmi a kompresním chováním anhydridu a hydratované formy sodné soli naproxenu.

Mezi hydráty, jejichž formy byly studovány, patří: monohydrát (MSN), získaný dehydratací dihydrované formy (DSN), dihydrovaná forma (CSN) získaná krystalizací sodné soli naproxenu z vody a tetrahydrát (TSN).

Dále byly hodnoceny fyzikálně-chemické (krystalická forma a obsah vody), mikrometrické (krystalová morfologie a velikost částic) a mechanické vlastnosti (hustota částic a elastický odskok).

Tato studie ukazuje vztah mezi chováním při kompresi a vodou vázanou v krystalické struktuře.

Místa, kde byly soustředěny molekuly vody v krystalické struktuře, se chovají jako slabé body, kde se krystalická mřížka pod tlakem bortí. Deformace krystalů

je úměrná počtu molekul vody v těchto místech, čím vyšší je obsah vody, tím vyšší je deformace, protože během zhušťování dochází ke změně převážně elastické deformace k deformaci plastické.

Krystalová morfologie byla vyhodnocena pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu (SEM) (Stereoscan 360, Cambridge Instruments, Cambridge, Velká Británie).

Zdánlivá hustota částic původních krystalů, která je nezbytná pro stanovení pórovitosti tablet, byla měřena pomocí heliového pyknometru (Accupyc 1330, Micromeritics, Anglie).

Výlisky tablet byly připraveny na tabletovačce (Frogerais OA, Vitry, Francie), za použití matrice o průměru 11, 28mm a za použití tlaků do 150MPa.

Totální elastický odskok byl vypočítán pomocí Armstrong a Haines-Nutt (1974):

$$\text{TER} = [(t_2 - t_1) / t_1] * 100,$$

kde  $t_1$  je minimální tloušťka prášku v matrici a  $t_2$  je tloušťka tablety.

Autoři došli k závěrům:

Interakce vody s farmaceutickými prášky je jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících jejich schopnost vytvářet tablety.

Stupeň hydratace také ukázal jasný dopad na množství a hustotu, které rostly v pořadí  $\text{CSN} < \text{ASN} < \text{MSN} < \text{DSN} < \text{TSN}$ , a proto množství a hustota výrazně rostla s rostoucím stupněm hydratace.

Průměrný tlak klesal v pořadí  $\text{ASN} > \text{MSN} > \text{DSN} > \text{CSN} > \text{TSN}$ , z čehož vyplývá, že plastická deformace se zvyšuje s rostoucí hydratací.

Velmi vysoká plastická deformovatelnost TSN, spolu s jeho nízkým elastickým odskokem, může vysvětlit jeho vynikající schopnost vytvářet tablety. Elastický odskok klesal v pořadí  $\text{ASN} > \text{MSN} > \text{DSN} \approx \text{CSN} > \text{TSN}$ . Z toho vyplývá, že čím vyšší je elastický odskok, tím nižší je schopnost materiálu vytvářet tablety.

Ve druhé studii se autoři Etienne Joiris, Piera Di Martino a kol.<sup>11</sup> zabývali úkolem, jehož cílem bylo objasnit vztah mezi absorpcí vody bezvodého naproxenu sodného (ASN) při dvou různých relativních vlhkostech a jeho tabletovacími a lisovacími vlastnostmi. Absorpce vody byla hodnocena při dvou relativních vlhkostech (RH) 55% a 86%, čímž vzniká dihydrát a tetrahydrát.

Autoři se také snažili vysvětlit důvody, proč rozdíly v tabletovacím a lisovacím chování vyplývají z mechanismu vzniku vodních inkluzí uvnitř krystalů a následné poruchy jimi způsobené.

Prášek ASN byl uložen ve dvou různých RH, 55% a 86%, při několika teplotách (15, 20, 25, 30 a 35 °C), čímž vznikly příslušné nasycené solné roztoky. 55% a 86% RH hodnoty byly použity, protože vedly ke vzniku dihydrátu (DSN) a tetrahydrátu (TSN).

Kompresa byla provedena na přístroji (Frogerais OA, Vitry, Francie), který je vybaven matricí o průměru 11,28mm.

Byly připraveny dvě sady tablet pro každý prášek. Hmotnost prášku byla upravena tak, aby byl dosažen maximální lisovací tlak  $150 \pm 5$  MPa (první set pro studium tabletování a stlačitelnosti) nebo porosita  $10 \pm 0,1\%$  (druhá sada, ke studiu lisovatelnosti). Bylo provedeno pět měření. U každé tablety bylo naváženo odpovídající množství prášku a ručně vpraveno do matrice. Hodnoty byly měřeny při frekvenci 2000 Hz. Délka tlaku na prášek (kompresa a dekompresa) byla asi 150 ms. Po ukončení procesu byla měřena hmotnost tablet na vahách (precisa XT220), tloušťka mikrometrem (Mitutoyo, Japonsko) a pevnost na přístroji (Tablet Tester 8 m, Schleuniger, Švýcarsko).

Celkový elastický odskok (ER) byl vypočten podle rovnice Armstrong a Haines-Nutt [20]:

$$\text{ER (\%)} = [(t_2 - t_1) / t_1] * 100,$$

kde  $t_1$  je minimální tloušťka prášku v matrici a  $t_2$  je tloušťka tablety.

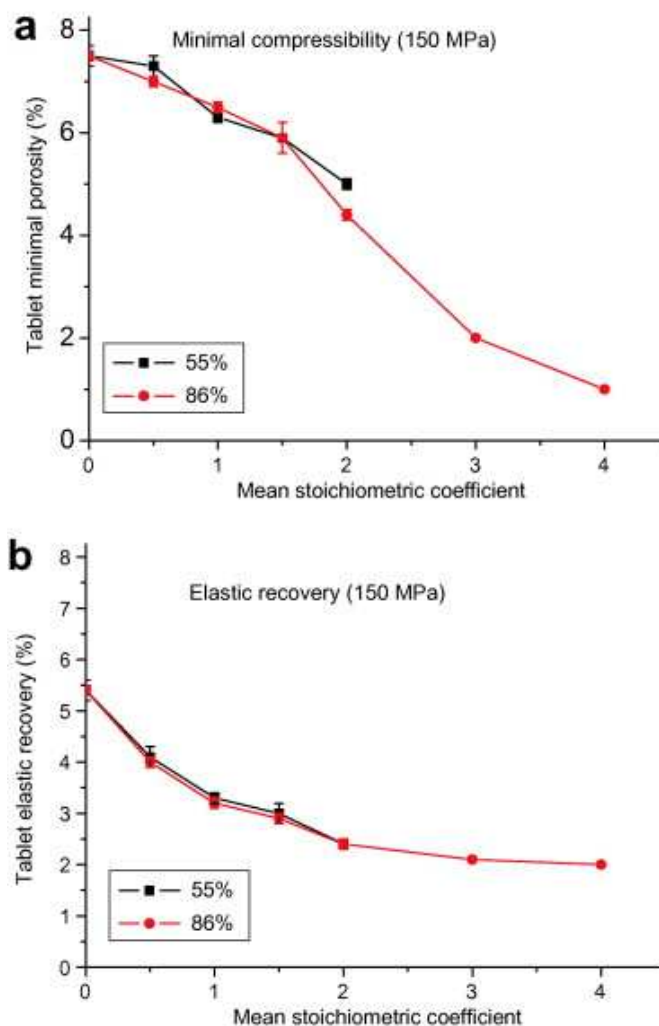
Pórovitost tablet ( $\varepsilon$ ) byla vypočtena z hmotnosti, objemu a zdánlivé hustoty prášku. Minimální pórovitost ( $\varepsilon_{\min}$ ) odkazuje na porositu prášku při maximální lisovací síle. Výsledky jsou v průměru 10 měření. Hustota ASN, DSN a TSN byla  $1,377 \pm 0,008$ ,  $1,343 \pm 0,006$  a  $1,337 \pm 0,005$ .

Studie kompresního chování ASN ukázalo, že hydratace vodou výrazně zvýšila stlačitelnost.

Prvním krokem v této studii bylo zjistit, v které fázi (komprese nebo dekomprese) lisování dochází ke změnám. Obr. 8 ukazuje vliv hydratace na minimální pórovitost tablet při utváření, na konci kompresní fáze (obr. 8a), a na elastický odskok tablet během dekomprese. Tyto výsledky jasně ukazují, že dva různé mechanismy přispívají k nárůstu stlačitelnosti. Při počáteční hydrataci se minimální pórovitost mění jen málo, zatímco elastický odskok se snižuje. Poté minimální pórovitost klesá, zatímco elastický odskok se téměř nemění. Hranice mezi těmito dvěma fázemi je umístěna na stechiometrickém koeficientu 1,5. To je vidět na Obr. 8b, který představuje celý vývoj stlačitelnosti.

Obr. 8. Minimální pórovitost (a) a elastický odskok (b) vyjádřené ve vztahu k MSC. Každý bod je průměrem z pěti nezávislých stanovení a je uveden s 95% intervalem spolehlivosti. Pevné symboly odpovídají hydrataci při 55% a 86%. Otevřené symboly odpovídají fyzikální směsi ASN a DSN a ASN a TSN.





### 2.2.5. Vliv nitrofurantoinu na elastický odskok

Autoři Piera Di Martino, Etienne Joiris a Sante Martelli<sup>12</sup> se zabývali studií, jejímž cílem byla snaha vyhodnotit experimentální postup pro vývoj vzorce přímé komprese.

Jednoduchý vzorec byl promyšleně složen z účinné látky, rozpouštědla a maziva. Účinné složky a ředidla byly vybrány podle jejich typických zhušťovacích mechanismů: nitrofurantoin jako tříštivý materiál a mikrokrytalická celulóza (Vivapur), což je typický visko-elastický materiál.

Pro každou složku byly vybrány vzorky různých velikostí částic, u nitrofurantoinu jemné krystaly (NFC) a velké krystaly (NLC) a u mikrokrystalické celulózy Vivapur 200, Vivapur 102, Vivapur 101, Vivapur 105, Vivapur 99. Zpočátku byly tabletovány čisté materiály.

Pro hustotní studie byly prášky lisovány na přístroji Frogerais OA (Frogerais, Vitry, Francie), vybaveným 11,3mm plochým úderníkem. Vzorky byly ručně vpraveny do matrice. Pro každou hmotnost bylo provedeno pět měření, což odpovídá maximálnímu tlaku úderu asi 150 MPa. Pro jeden kompresní cyklus byly zaznamenávány hodnoty při frekvenci 4000 Hz.

Elastický odskok byl vypočten podle vztahu Armstrong a Haines-Nutt:

$$ER (\%) = [ ( t_1 - t_2 ) / t_2 ] * 100,$$

kde  $t_1$  je minimální tloušťka prášku v matrici a  $t_2$  tloušťka tablety po vysunutí z matrice.

Z této studie je možné poukázat na velké rozdíly mezi NLC a NFC. NLC vykazují vyšší zhušťovací tendence v počáteční fázi lisování ( $D_0'$  je 0,581 pro NLC a 0,499 pro NFC) a částic z hlediska fragmentace ( $DB'$  0,216 a 0,140). NLC také vykazují vyšší vnitřní deformace (PY 86,6 MPa) než NFC (PY 124,6 MPa) a podobný je i elastický odskok (2,52% a 2,71%, v uvedeném pořadí). Vysoké deformace, které nejsou doprovázeny důležitým elastickým odskokem, by mohly odpovídat plastické deformovatelnosti NLC. Tyto výsledky ukazují, že lepší kompresní vlastnosti má NLC než NFC.

Mikrokrystalická celulóza byla charakterizována jako pojivo s vysokou vnitřní axiální a radiální pevností v tahu a mírným stupeň deformace (relativně vysoký výtěžek tlaku a střední elastický odskok).

Během této studie všechny Vivapur vzorky vykazovaly podobné chování, což se ukázalo na podobných vnitřních deformacích (PY se pohybuje mezi 82,8 a

86,4 MPa), výrazném elastickém odskoku (ten se pohybuje mezi 6,04 a 4,79), který se snižuje s klesající velikostí částic s výjimkou Vivapur 105. Zhuštění nově uspořádávajících se částic se zvyšuje s poklesem velikosti částic (0,357 pro Vivapur 200; 0,414 pro Vivapur 99). Zhušťování při fragmentaci částic během počáteční fáze komprese je velmi nízké a velmi podobné pro všechny vzorky. Tyto výsledky potvrzují, že Vivapur je typický visko-elastický materiál.

### 2.2.6. Vliv paracetamolu na elastický odskok

Autoři Sarsvatkumar Patel a kol.<sup>13</sup> se zabývali studiem základních hustotních a deformačních vlastností paracetamolu ve srovnání s matematickými parametry odvozenými z Heckelovy, Walkerovy, Kawakitovy a Adamsovy rovnice.

Data byly zachycovány při lisovacím procesu v matrici pro čtyři různé frakční velikosti částic (150-250, 300-450, 500-650, a 700-1 000 mm) paracetamolu při lisovacích silách o velikosti 5,2; 8,6 a 17,3kN.

Elastický odskok je reverzibilní část deformace a svědčí o slabých interpartikulárních vazbách. Tablety paracetamolu z každé frakce velikosti částic byly příliš křehké a po vyndání z matrice se rozpadly. Proto bylo obtížné změřit jejich tloušťku po vysunutí z matrice. Tloušťka tablet byla tudíž vypočítána pomocí údajů získaných z horního a dolního lisovacího úderu.

Axiální elastický odskok (%) byl vypočítán pomocí rovnice popsané Armstrong a Haines-Nutt:

$$ER (\%) = [(H - H_p) / H_p] * 100,$$

kde  $H_p$  a  $H$  jsou tloušťky tablet pod maximálním tlakem a po působení lisovací síly.

Z výsledků elastického odskoku pro každou frakci velikosti částic se ukázalo, že se stoupající lisovací silou se rovněž zvyšoval elastický odskok. Jiná cesta k vyjádření elastických vlastností materiálu je získání poměru elastické energie (EE) a plastické energie (PE). PE a EE představují jakési „dobré“ a „špatné“ parametry, respektive parametry celkového lisovacího procesu. Údaje EE/PE ukazují, že při zvýšení lisovací síly výroba tablet z různých frakcí paracetamolu ukazovala zvýšenou tendenci k odolávání elastické deformace. Pro danou lisovací sílu menší částice snášely menší elastickou deformaci než větší částice.

### **2.2.7. Vliv acetazolamidu na elastický odskok**

V této studii se autoři Piera di Martino, Mara Scoppa a kol.<sup>14</sup> zabývali kompresními vlastnostmi acetazolamidu. Cílem této práce byla rekrytalizace acetazolamidu s cílem získat materiál pro přímou kompresi.

Acetazolamid vykazuje všeobecně velmi špatné lisovací vlastnosti a tablety obvykle musí být lisovány z granulátu připraveného vlhkou granulací. Nicméně možnost získat čistý acetazolamid pro přímé lisování byla velkou výzvou a byl by to obrovský přínos pro průmyslovou výrobu. Proto byly zvoleny tři různé metody krystalizace. (A) Acetazolamid byl rozpuštěn v amoniaku a pak vysušen ve sprejové sušárně, čímž vznikly kulovité částice jako směs dvou polymorfních forem. (B) Čistá forma I byla získána pomalým chlazením vodného roztoku na pokojovou teplotu. (C) Čistá forma II byla získána neutralizací roztoku amoniaku.

Jejich chování při kompresi bylo zkoumáno nejprve na rotačním lisu. Zatímco čisté polymorfní formy I a II nemohly být stlačeny, částice připravené ve sprejové sušárně vykazovaly velmi dobré vlastnosti pro tabletování.

Tablety, které byly získány při lisovacím tlaku kolem 250 MPa, byly rozděleny do dvou částí pro měření tvrdosti tablet na přístroji (Erweka, TBH 30, Heusenstamm, Německo)

Kompresní studium všech vzorků acetazolamidu bylo provedeno pomocí rotačního lisu (High-Tech-Mini, Ronchi, Cinisello Balsamo, Itálie). Hmotnost navážky byla 100 mg. Rychlost otáčení byla 7 ot. / min. Lisovací síla se postupně zvyšovala a zaznamenávala. Výsledky pro každou lisovací sílu jsou v průměru pěti měření.

U všech tablet byla hodnocena hustota, elastický odskok a síla v tahu. Okamžitý elastický odskok byl stanoven podle vztahu Armstrong a Haines-Nutt (1974):

$$ER (\%) = [(t_2 - t_1) / t_1] * 100,$$

kde  $t_1$  je minimální tloušťka prášku v matrici při maximální síle úderu a  $t_2$  je tloušťka tablety na konci komprese před vyndáním tablety.

Tloušťka a průměr tablety byly měřeny ručním mikrometrem s přesností 0,01 mm (Mitutoyo, Kanagawa, Japonsko) ihned po vyndání. Pórovitost tablet byla vypočtena z rozměrů tablet, hmotnosti a hustoty. Tlaková síla byla měřena ihned po kompresi s tvrdoměrem tablet (Erweka, TBH 30, Heusenstamm, Německo). Pevnost v tahu  $Q$  se vypočítá podle rovnice (Fell a Newton, 1970):

$$Q = 2H / \pi dt,$$

kde  $H$  je drtivá síla tablet,  $d$  je průměr, a  $t$  tloušťka tablet. Pórovitost byla vypočítána z rozměrů, síly horního úderu, hmotnosti prášku a pravé hustoty.

Autoři dospěli k závěrům:

Na začátku byly zvoleny tři různé způsoby krystalizace. Krystaly polymorfní formy I připravené pomalým ochlazením vodného roztoku, představují typicky jehlicovité útvary, zatímco krystaly v polymorfní formě II, získané neutralizací alkalického roztoku, vytvářely jehlicovité krystaly společně s malým výskytem

nepravidelných částic. Krystaly získané ve sprejové sušárně byly sférické. Jejich povrch byl dostatečně hladký a částice nebyly ve formě shluků.

Všechny acetazolamidové vzorky byly lisovány na rotačním lisu. Z polymorfní čisté formy I a II se nepodařilo vylisovat žádné tablety, bez ohledu na použitý lisovací tlak. Podařilo se vylisovat pouze tablety z granulátu připraveného ve sprejové sušárně, jelikož tento materiál vykazoval větší uspořádání částic v počáteční fázi komprese kvůli jeho sférickému tvaru a menším nerovnostem povrchu. Je možné pozorovat pokles pórovitosti tablet a zvýšení pevnosti v tahu tablet s úměrně zvyšujícím se lisovacím tlakem.

Bylo dokázáno, že minimální porosita a tím maximální zdánlivá hustota dosažené na konci lisovacího procesu, jsou velmi různé u formy I a II. Nejnížší porositu vykazuje forma II, která zahrnuje nejvyšší elastický odskok. Nejnížší hodnoty elastického odskoku vykazují tablety lisované z granulátu, který byl připraven metodou sprejové sušárny. Takže rozdíly v elastickém odskoku závisí na rozdílu zdánlivé hustoty materiálů.

### **2.2.8. Vliv nanosuspenzního celecoxibu na elastický odskok**

Autoři Andrej Dolenc, Julijana Kristl, Saša Baumgartner a Odon Planinšek<sup>15</sup> se zabývali otázkou týkající se nanosuspenzí z hlediska zvýšení rozpustnosti farmaceutických látek a jejich transformací na suchý granulát vhodný pro tabletování.

Předmětem zájmu byl hlavně nanosuspenzní celecoxib, který byl vyroben emulzně-difúzní metodou pomocí tří různých stabilizátorů (Tween ® 80, polyvinylpyrrolidon PVP K-30 a SDS). Rozprašováním vysušená nanosuspenze byla smíchána s mikrokrytalickou celulózą a stlačena do tablety. Následně byly zkoumány pevnost, pórovitost a pružnost.

Pórovitost tablety byla vypočtena z hustoty  $\rho_t$ , která byla stanovena pomocí héliového pyknometru.

Vztah pro pórovitost  $\varepsilon$ :

$$\varepsilon = 100 * [ 1 - (\rho_c / \rho_t) ],$$

kde  $\rho_c$  je hustota tablet vypočítána jako (hmotnost / objem) a byl použit průměr z 10 měření.

Pevnost v tahu byla vypočítána ze vztahu:

$$TS = 2F / \pi dh,$$

kde  $F$  je tlaková síla,  $d$  je průměr a  $h$  je tloušťka tablety (Sonnergaard, 2006). Pevnost v tahu je napětí, při kterém se materiál láme nebo trvale deformuje. Je to intenzivní vlastnost nezávislá na velikosti testovaných tablet.

Elastický odskok určuje míru expanze po ukončení působení kompresní síly a byl vypočten ze vztahu:

$$ER = [ ( h_{\text{punch}} - h_{\text{tablet}} ) / h_{\text{punch}} ] * 100,$$

kde  $h_{\text{punch}}$  je velikost tablety v matrici a  $h_{\text{tablet}}$  je výška tablety po 24 hodinách. Výsledky a závěry:

V této studii byly připraveny tablety přibližně se s tejnou tvrdostí (  $70 \pm 2$  N). Výsledky ukázaly, že je zapotřebí mnohem nižší lisovací síla pro směs nanosuspenze – MCC než pro směs mikronizovaný celecoxib – MCC.

Elastický odskok byl vyšší u tablet lisovaných z mikronizovaného celecoxibu než u tablet celecoxibu připraveného nanotechnologií. To opět naznačuje, že

nanočástice interagují s MCC silněji než mikročástice. Tablety s mikronizovaným celecoxibem potřebují být zhutněny vyšší lisovací silou, aby dosáhly stejné tvrdosti tablet s obsahem nanočástic. Vyšší síly mají za následek větší deformace a pružnější chování tablety po lisování je odstraněno.

### **2.2.9. Vliv krystalických forem nimesulidu na elastický odskok**

Autoři Piera Di Martino, Roberto Censi a kol.<sup>16</sup> se zabývali studií, jejímž cílem bylo objasnění změn v krystalické struktuře nimesulidu, který vykrystalizoval z různých rozpouštědel, a jejich dopad na vlastnosti tablet.

Jako rozpouštědla byla použita: ethanol 96%, aceton, dioxan, tetrahydrofuran, dichlorometan a trichlormethan.

Droga byla rozpuštěna v rozpouštědle při teplotě 40 ° C a roztok byl za stálého míchání spontánně ochlazen v ledové lázni . Krystaly se sušily během jednoho dne při pokojové teplotě a poté byly uchovány v přítomnosti P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. U všech vzorků bylo 100-200 µm granulometrické frakce zpětně proseto za účelem odstranění prachových částic.

Krystalová struktura částic byla stanovena pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu (SEM, Stereoscan 360, Cambridge Instruments, Cambridge, Velká Británie).

Tablety byly lisovány při tlacích v rozmezí od 50 do 250 MPa.

Hmotnost prášku se postupně zvyšovala a byla zaznamenávána lisovací síla. Pro každou lisovací sílu bylo provedeno pět měření.

Tloušťka a průměr neporušené vyjmuté tablety byly měřeny ručním mikrometrem (Mitutoyo, Japonsko) ihned po vylisování. Pórovitost tablet byla vypočtena z rozměrů tablet, hmotnosti a zdánlivé hustoty, která byla měřena pomocí héliového pyknometru (AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, USA).



Výsledky byly průměrem z 10 měření. Tlaková síla byla měřena ihned po kompresi přístrojem (Erweka, typ TBH30, Německo).

Kompatibilita a stlačitelnost byly určeny pomocí Heckelova vztahu, což je nejvíce používaný vztah zahrnující hustotu a lisovací tlak a vyjadřuje redukci objemu během lisování, tedy hodnotí i elastický odskok. Ten se hodnotil u tablet v matici a po vyndání z matrice.

Výsledky:

Referenční krystaly se jeví jako nepravidelné částice s podobnými rozměry a s poměrně jemnými úhly. Krystaly získané z ethanolu mají jehlovitý tvar částic, zatímco částice vzniklé z dioxanu jsou podobné jako referenční krystaly a jejich desolvatační proces neovlivňuje stav krystalů.

Referenční nimesulid ukazuje docela dobrou schopnost tvořit tablety až kolem 150 MPa a pevnost tablet se zvyšuje úměrně se zvyšujícím se tlakem. K poklesu dochází při tlaku nad 150 MPa, což dokazuje silný pokles tažné síly tablety a konstantní pórovitost tablety se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Nimesulid vykrytalizovaný z ethanolu ukazuje nižší tabletovací schopnosti. Nimesulid vykrytalizovaný z dioxanu vykazuje nejnižší schopnost vytvářet tablety, jelikož vytváří nejméně pevné tablety s největší pórovitostí. Zcela odlišná je situace u nimesulidu vykrytalizovaného z dioxanu a pak desolvatovaného. Ten vykazuje nejlepší vlastnosti při tvorbě tablet a projevuje se nejmenší pórovitostí a zároveň vykazuje nejmenší elastický odskok.

## **2.2.10. Vliv propyphenazonu na elastický odskok**

Autoři Piera Di Martino, Roberta Di Cristofaro a kol.<sup>17</sup> se zabývali technikou sférické krystalizace u propyphenazonu. Tato technika zlepšuje smáčivost a míru rozpouštění různých léků. Sférická krystalizace byla odhalena jako zajímavý postup sloužící ke zlepšení kompresních vlastností propyphenazonu. Zlepšení

tekutosti přispívá k lepšímu a přesnějšímu plnění, což dává více reprodukovatelných výsledků. Tento fakt, společně se zvýšením schopnosti zhutnění, pomáhá získat materiál pro přímou kompresi. Tyto možnosti vznikají pravděpodobně kvůli vlastnostem krystalů, které se skládají z velmi malých, snadno stlačitelných částic.

Studie začala s výběrem toho nejlepšího rozpouštědla pro propyphenazon. Ethanol 96% (v / v) byl vybrán proto, že v tomto rozpouštědle byla droga velmi rozpustná (800 g / l při 40 °C). Tímto způsobem bylo možné získat velmi koncentrovaný roztok léku, který zvyšuje hustotu materiálu v průběhu krystalizačního procesu. Koncentrace roztoku při 40 °C odpovídá polonasyčenému roztoku. Krystalizací propyphenazonu z ethylalkoholu vznikly krystaly typicky jehlovitého tvaru. Přidání roztoku k nerozpustné fázi (voda) došlo k precipitaci propyphenazonu, který zároveň projevil slabý sklon k aglomeraci částic. Přidání přechodové kapaliny (isopropylacetátu) podpořilo přechod léku na emulgovanou fázi, ve které shluky krystalů zhutněly a nabyly sférického tvaru. Krystaly byly dále filtrovány a sušeny v troubě při teplotě 50 °C po dobu 12 h. Použita byla frakce 425-1400 μm.

Studium komprese propyphenazonových aglomerovaných a neaglomerovaných krystalů byla provedena na high-tech minirotače (Ronchi, Piccola 10, Itálie), vybavené počítačovým kontrolním systémem pro zjišťování a analýzu síla-signal (lisovací síla a vypuzovací síla). Matrice a razidla byly namazány suspenzí 1% magnesium-stearátu (ACEF, Itálie) v ethanolu 96% (v / v) (PRS, Panreac, Španělsko). Lisovací tlaky se postupně zvyšovaly a byla zaznamenávána síla horního úderu. Pro každou lisovací sílu bylo naměřeno pět hodnot.

Pro zhušťovací studie byly tablety stlačené na přístroji Frogerais OA jediným úderem tabletovačky (Frogerais, Francie). Bylo provedeno pět cyklů u obou látek, což odpovídá maximálnímu tlaku úderu asi 150 MPa.

Slisovatelnost byla studována podle Heckelovy rovnice (Heckel, 1961)

Elastický odskok byl vypočten podle Armstrong a Haines-Nutt (1974):

$$\text{Elastický odskok (\%)} = [(t_1 - t_2) / t_1] \times 100,$$

kde  $t_1$  je minimální tloušťka tablety v matrici a  $t_2$  je tloušťka tablety měřená bezprostředně po vyjmutí.

Tloušťka a průměr tablety byly měřeny ručním mikrometrem (Mitutoyo, Japonsko) ihned po vysunutí z matrice. Pórovitost tablety byla vypočtena z rozměrů tablety, hmotnosti a hustoty prášku.

Drťicí síla byla měřena ihned po kompresi na přístroji (Erweka, typ TBH30, Německo). Pevnost v tahu  $Q$  (Fell a Newton, 1970) byla vypočtena podle rovnice:

$$Q = 2H/\pi dt,$$

kde  $H$  je drťicí síla tablety,  $d$  průměr a  $t$  tloušťka tablet.

Z výsledků vyplynulo, že při tlaku vyšším než 50 MPa vykazují obě krystalické formy srovnatelné hodnoty. Takže se zdá, že k plastické deformaci krystalů propyfenazonu a jeho fragmentů dochází při středních až vysokých tlacích bez ohledu na povahu původního materiálu. Kromě toho rozmezí elastického odskoku je srovnatelné pro obě formy, čímž vznikají tablety podobné pórovitosti u obou typů krystalů, i když jejich vnitřní struktura se liší. Rozmezí elastického odskoku je relativně vysoké vzhledem ke křehkosti materiálu, ale je třeba poznamenat, že tablety vydrží dekompresní fázi a nic nenasvědčuje tomu, že by docházelo k jejich kvalitativní degradaci.

Pevnost tablet složených ze sférických krystalů je vždy vyšší než u neaglomerovaných částic. Při nízkých lisovacích tlacích (50-100 MPa), není mezi vzorky výrazný rozdíl. I při vyšším tlaku (150-250 MPa) je pevnost tablet z neaglomerovaných krystalů vždy nižší než u aglomerovaných částic. Ani zvýšení

tlaku přes 250 MPa neumožňuje zvýšení pevnosti u vzorků z neaglomerovaných krystalů, z čehož vyplývá, že je neefektivní zvyšovat lisovací tlaky k dosažení vyšší integrity.

### **2.2.11. Vliv reologických vlastností sušenkového těsta na elastický odskok**

Autoři R. Sai Manohar a P. Haridas Rao<sup>18</sup> se zabývali vzájemnými vztahy mezi reologickými vlastnostmi těsta a kvalitou sušenek.

Kvalita sušenek je ovlivněna několika faktory, jako je kvalita a úroveň použitých složek, podmínky zpracování, jako je míchání, odpočinek a tvarování těsta, pečení a chlazení sušenek. Kvalita mouky, cukru a tuku velmi ovlivňuje kvalitu sušenky.

V této studii byly použity dva druhy pšeničné mouky (A a B), získané z místního trhu.

Sušenkové těsto bylo připraveno podle následujícího receptu: 300 g mouky, 90 g cukru (moučkového cukru procházející sítím s velikostí ok 220  $\mu\text{m}$ ), 60 g tuku (Marvo značky, Brooke Bond Lipton Indie, sro, Kalkata, Indie), 3 g soli, 1,5 g hydrogenuhličitanu sodného, 3 g hydrogenuhličitanu amonného, 0,9 g prášku do pečiva (Ranbaxy Laboratories, Punjab, Indie), 48 ml vody a 57 ml mouky A a mouky B.

Homogenizace těsta proběhla v mixéru Hobart (N-50) po dobu deseti minut při 60 ot. / min.

Compliance a elastický odskok těsta byly měřeny pomocí penetrometru podle postupu popsání Sai Manohar a Haridas Rao (1992)<sup>19</sup> s použitím těsta o tloušťce 1 cm a o průměru 2,2 cm. Kousek těsta byl umístěn na spodní desku. Byla zaznamenávána výška těsta ( $h_1$ ) pomocí číselníku připojeného k penetrometru. Lisovací deska byla opatrně položena na těsto, kde působila po dobu 10 s. Ihned byla zaznamenána výška těsta ( $h_2$ ). Lisovací deska byla nadzvednuta a těsto bylo ponecháno 1 minutu v klidu. Poté byla opět

zaznamenána výška těsta ( $h_3$ ). Z těchto hodnot byl vypočten elastický odskok a compliance pomocí rovnice:

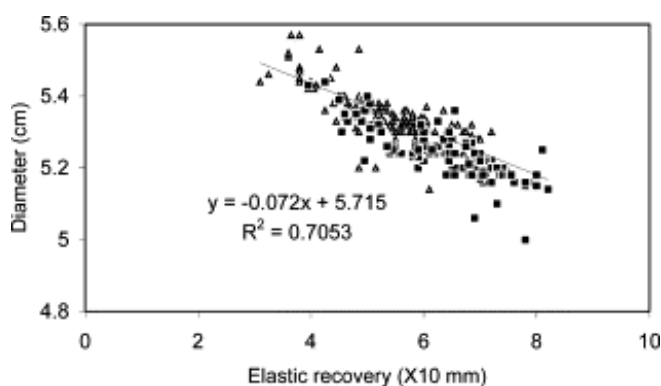
$$\text{Compliance (\%)} = [(h_1 - h_2) / h_1] * 100$$

$$\text{ER} = (h_3 - h_2) * 10$$

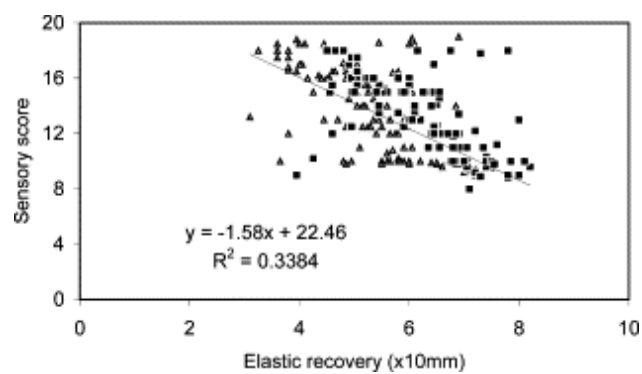
Elastický odskok ( $r = -0,64$ ,  $P < 0,01$ ) a compliance ( $r = 0,67$ ,  $P < 0,01$ ) byly ovlivněny tloušťkou sušenky ve větší míře v porovnání s jinými reologickými vlastnostmi, což je způsobeno větším sesunutím těsta při pečení. Vyšší elastický odskok by mohl být způsoben vyšším obsahem bílkovin v mouce nebo delší dobou míchání.

Je jasné, že s nárůstem elastického odskoku (obr. 1 a 2) se průměr, stejně jako sensory textural score snížilo, zatímco hustota se zvýšila (obr. 3).

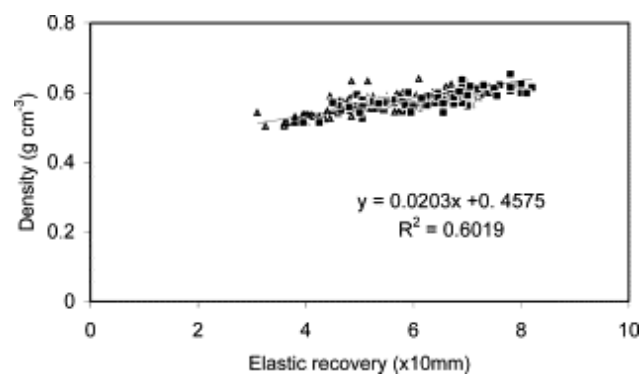
Obr. 1. Vztah mezi elastickým odskokem těsta a průměrem sušenky.  $\Delta$  mouka A;  $\blacksquare$  mouka B;—linear.



Obr. 2. Vztah mezi elastickým odskokem těsta a sensory textural score.  $\Delta$  mouka A;  $\blacksquare$  mouka B; –Linear.



Obr. 3. Vztah mezi elastickým odskokem těsta a hustotou sušenky.  $\Delta$  mouka A;  $\blacksquare$  mouka B; –linear.



## Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky energetického hodnocení lisovacího procesu byl úkol této práce rozdělen na tyto dílčí problémy:

1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování
2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety
3. Vliv koncentrace stearanu hlinitého na energie lisování

### **3. Experimentální část**



### **3.1. Použité suroviny**

#### **Flocel 102**

Č. šarže: neuvedeno

Výrobce: Guajarat Microwax PVT. LTD, India

Popis: čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza připravená působením minerálních kyselin na alfa-celulosu, získanou jako buničinu z vláknitého rostlinného materiálu. Bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek<sup>20</sup>.

#### **Aluminii stearas**

Č. šarže: OPO 1008

Dodavatel: Zentiva a.s. Praha

Popis: Hlinitá sůl směsi vyšších mastných kyselin, převážně kyseliny stearové a palmitové. Bílý jemný prášek s hydrofobním charakterem a gelotvornými schopnostmi při rozpouštění v organických kapalinách<sup>3</sup>.

## **3.2. Použité přístroje a zařízení**

### **Mísící krychle**

Výrobce: Erweka AR 401, Hausenstamm, Germany

Nerezová krychle s délkou hrany cca 200mm a s regulační jednotkou umožňující plynulé nastavení otáček.

### **Laboratorní váhy HR-120**

Výrobce: A & D compeny, Japan

Zařízení umožňuje navážení materiálu v rozmezí 10mg až 120g s přesností 0,1mg.

### **Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1-FRO 50**

Výrobce: Zwick Gmbh & Co. Ulm, Germany

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Přístroj byl použit pro lisování tablet a po výměně hlavice bylo možno přístroj použít rovněž pro měření síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety. Viz obr. a)<sup>21</sup>

### **Lisovací přístroj**

Výrobce: Machine Factory Group Adams HT Szczecin Polsko

Skládá se z dvoudílného pláště, horního a dolního lisovacího trnu a matrice.

## **Digitální výškoměr Mitutoyo Absolute**

Výrobce: Japonsko

Code NO. 570-302

Viz obr. b)<sup>22</sup>

## **Digitální úchylkoměr Mitutoyo Absolute**

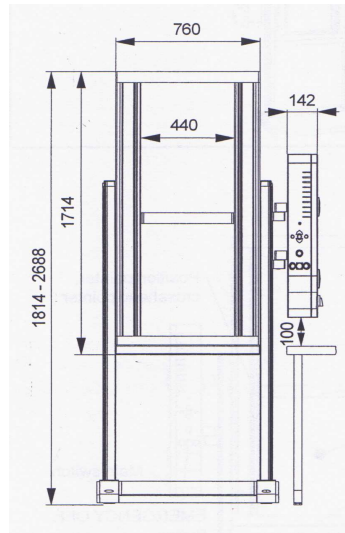
Výrobce: Japonsko

CODE NO. 543-681B

Přístroj pro přesné měření rozměrů i při vysoké rychlosti posuvu v rozmezí

12,7-0,1mm. Viz obr. c)<sup>23</sup>

Obr. a)



Obr. b)



Obr. c)



### **3.3. Postup práce**

#### **3.3.1. Příprava tabletovin**

Pro přípravu tabletovin byla použita mikrokrytalická celulóza v podobě Flocelu 102 a Stearan hlinitý.

Postupně se mělo připravit šest tabletovin s koncentrací kluzné látky 0%, 0,5%; 1,0%; 1,5%; 2,0% a 2,5%. Jednotlivé směsi byly připraveny tak, že bylo naváženo nejdříve 100g samotného Flocelu 102 pro nulovou koncentraci, dále 99,5g Flocelu 102 a 0,5g stearanu hořečnatého pro 0,5% koncentraci, 99,0g Flocelu 102 a 1,0g stearanu hořečnatého pro 1,0% koncentraci, dále 98,5g Flocelu 102 a 1,5g stearanu hořečnatého pro 1,5% koncentraci, 98g Flocelu 102 a 2,0g stearanu hořečnatého pro 2,0% koncentraci a na konec 97,5g Flocelu 102 a 2,5g stearanu hořečnatého pro 2,5% koncentraci.

Jednotlivé směsi tabletovin byly následně homogenizovány v krychlovém míšiči při 105 otáčkách po dobu 20 minut.

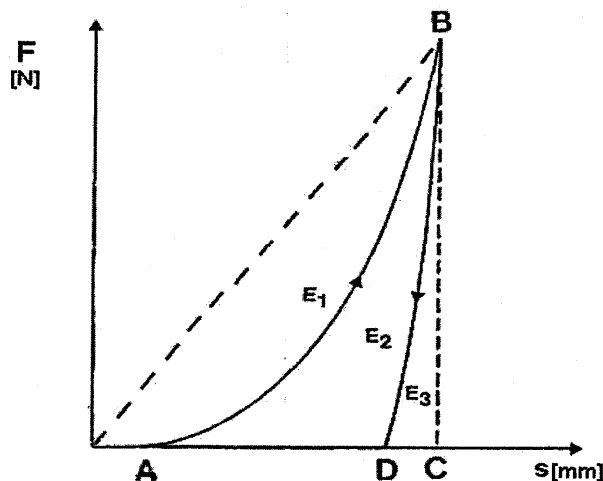
#### **3.3.2. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50**

Z každé skupiny tabletovin bylo naváženo 0,5g směsi s přesností  $\pm 2\text{mg}$  pro přípravu tablet o průměru cca 13mm, které byly postupně lisovány při jedenácti různých tlacích (1,9MPa, 3,8MPa, 7,5MPa, 15MPa, 22,6MPa, 30,1MPa, 37,7MPa, 56,5MPa, 75,3MPa, 94,2MPa a 113,0MPa). Tabletovina byla vsypána do matrice, do které byl zasunut dolní lisovací trn fixovaný zajišťovací částí. Po menším sklepní byl vsunut do matrice i horní lisovací trn. Matrice byla následně přenesena mezi čelisti lisu. Na počítači byl nastaven potřebný lisovací tlak a lis byl spuštěn. Předzatížení přístroje bylo 2N, rychlost předzatěžování 2 mm/s a

rychlost cyklů 2 mm/s. Po vylišování tablety se horní čelist oddálila. Matrice byla vyndána a byla změřena výška tablety v matrici pomocí digitálního výškoměru a hodnoty pro každou tabletu byly zaznamenávány. Dále byl odstraněn dolní lisovací trn a zatlačením na horní lisovací trn byla vyjmuta tableta, u které byla opět změřena výška a průměr tablety a hodnoty byly opět zaznamenávány. Pro každý tlak bylo lisováno celkem 10 tablet od každé koncentrace. Celkem bylo tímto způsobem připraveno 660 tablet. Z naměřených hodnot jsme získali záznam síla-dráha a hodnoty  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$ ,  $P_l$ . Pro příklad je uveden vzorový protokol na str. 49. Výsledky jsou uvedeny v kapitole Tabulky a grafy.

### Hodnocení lisovacího procesu na základě záznamu síla – dráha pomocí energií lisování

Obr.<sup>24</sup> Závislost lisovací síly ( $F$ ) na dráze ( $s$ )



Plná čára na obrázku znázorňuje skutečný záznam, čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie.

**Plocha A-B =  $E_1$  – energie předlisování**

- odpovídá energii, která byla při lisování vynaložena na tření.

**Plocha A-B-D =  $E_2$  – energie akumulovaná v tabletě**

- odpovídá energii spotřebované na vlastní tvorbu tablety

**Plocha D-B-C=  $E_3$  - energie uvolněná z tablety po vylisování**

- odpovídá energii, která se spotřebovala během lisovacího procesu, po skončení procesu se však z tablety uvolnila

Součet všech tří jednotlivých energií, tedy  $E_1 + E_2 + E_3 = E$  je celkově vynaložená energie<sup>25</sup>.

$$E_{\text{lis}} = E_2 + E_3$$

$$Pl = [E_2 / (E_2 + E_3)]$$

$E_{\text{lis}}$  ....energie lisování

Pl.....plasticita [%]

### 3.3.4. Vyhodnocení získaných dat

Při vyhodnocování naměřených hodnot byla použita metoda analýzy průměru podle Otta<sup>26</sup>. Pro každý parametr  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{\text{lis}}$ , Pl a R byla vypočtena celková průměrná hodnota  $\bar{X}$  z hodnot pro jednotlivé lisovací tlaky při jednotlivých koncentracích kluzné látky. Dále byla vypočtena celková průměrná směrodatná odchylka  $S$ . Pro zhodnocení statisticky významných rozdílů mezi jednotlivými hodnotami byly vypočítány regulační meze (RM).

Výpočet regulační meze pro lisovací tlak:

$$RM = \bar{X} \pm s_{LT} * 2,73$$

$$s_{LT} = S/\sqrt{6}$$

Výpočet regulační meze pro koncentraci kluzné látky:

$$RM = \bar{X} \pm s_{KL} * 2,46$$

$$s_{KL} = S/\sqrt{11}$$

Pro každý parametr byla vypočtena hodnota průměrná hodnota  $\bar{X}$ , směrodatná odchylka  $S$ , horní a dolní regulační mez (HRM a DRM) pro lisovací tlak (LT) a HRM a DRM pro koncentrace kluzné látky (KL).

Výsledky hodnot:

|      | X        | S       | HRM LT   | DRM LT   | HRM KL   | DRM KL   |
|------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|
| E1   | 8,41814  | 0,21630 | 8,65921  | 8,17706  | 8,57857  | 8,25770  |
| E2   | 6,17009  | 0,03756 | 6,21195  | 6,12823  | 6,19795  | 6,14223  |
| E3   | 1,24495  | 0,00979 | 1,25586  | 1,23405  | 1,25221  | 1,23769  |
| Elis | 7,41545  | 0,04076 | 7,46088  | 7,37003  | 7,44569  | 7,38522  |
| PL   | 86,88409 | 0,14864 | 87,04975 | 86,71843 | 86,99434 | 86,77384 |
| R    | 2,17607  | 0,54832 | 2,78718  | 1,56496  | 2,58277  | 1,76937  |

### 3.3.5. Stanovení relaxace tablet

Po vylisování byla změřena výška tablet na digitálním výškoměru a po vysunutí tablety z matrice ještě výška a průměr na digitálním úchylkoměru. Hodnoty byly zaznamenány a tablety na 24 hodin uskladněny. Po 24 hodinách byla opět změřena výška a průměr tablety. Z naměřených hodnot byl pro každou tabletu nejdříve spočítán objem  $V_0$ , což je objem tablety v čase 0 ihned po vyjmutí z matrice a objem po 24 hod  $V_{24}$ . Podle následující rovnice byla spočítána relaxace tablety  $R$ .

$$R = (V_{24} - V_0) / V_0 * 100$$



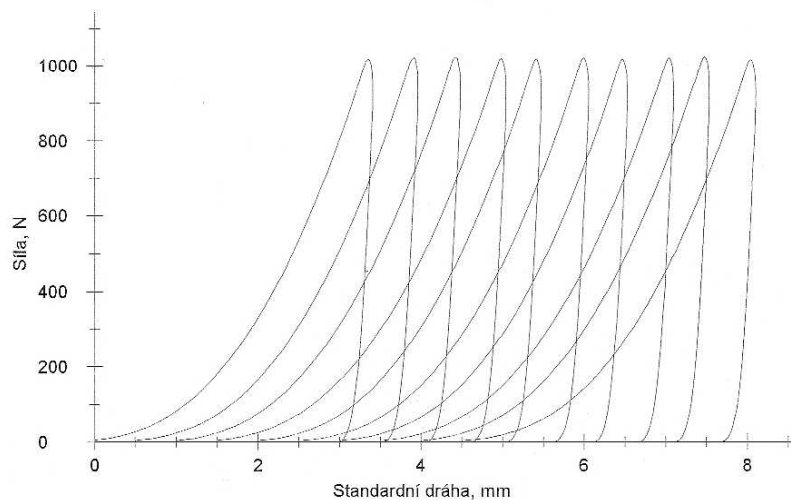
### Zk. parametry:

Zákazník : Materiál : Flocel 102  
Zkoušel(a) : Zkušební systém :

### Výsledky:

| Nr | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Výška pružiny<br>mm | E <sub>max</sub><br>Nm | E <sub>lis</sub><br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm |
|----|------------|-------------|----------|----------|----------|---------------------|------------------------|------------------------|---------|---------|------------|
| 1  | 1017,13    | 3,35        | 0,554    | 1,040    | 0,108    | 111,86              | 1,70                   | 1,15                   | 32,55   | 90,59   | 0,031      |
| 2  | 1021,58    | 3,41        | 0,591    | 1,039    | 0,109    | 111,84              | 1,74                   | 1,15                   | 34,00   | 90,55   | 0,028      |
| 3  | 1022,72    | 3,43        | 0,584    | 1,061    | 0,107    | 111,95              | 1,75                   | 1,17                   | 33,33   | 90,87   | 0,029      |
| 4  | 1019,13    | 3,49        | 0,595    | 1,078    | 0,105    | 112,02              | 1,78                   | 1,18                   | 33,46   | 91,16   | 0,030      |
| 5  | 1016,81    | 3,43        | 0,595    | 1,043    | 0,103    | 111,96              | 1,74                   | 1,15                   | 34,18   | 91,01   | 0,025      |
| 6  | 1020,10    | 3,51        | 0,629    | 1,055    | 0,104    | 112,05              | 1,79                   | 1,16                   | 35,16   | 91,03   | 0,022      |
| 7  | 1016,10    | 3,47        | 0,613    | 1,046    | 0,101    | 111,98              | 1,76                   | 1,15                   | 34,84   | 91,19   | 0,023      |
| 8  | 1019,97    | 3,54        | 0,626    | 1,076    | 0,104    | 112,13              | 1,81                   | 1,18                   | 34,68   | 91,21   | 0,027      |
| 9  | 1022,64    | 3,47        | 0,603    | 1,070    | 0,101    | 111,98              | 1,77                   | 1,17                   | 33,99   | 91,38   | 0,027      |
| 10 | 1015,14    | 3,55        | 0,644    | 1,056    | 0,100    | 112,03              | 1,80                   | 1,16                   | 35,76   | 91,36   | 0,021      |

### Grafické záznamy zkoušek:



### Statistika:

| Série<br>n = 10 | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Výška pružiny<br>mm | E <sub>max</sub><br>Nm | E <sub>lis</sub><br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm |
|-----------------|------------|-------------|----------|----------|----------|---------------------|------------------------|------------------------|---------|---------|------------|
| x               | 1019,13    | 3,46        | 0,603    | 1,057    | 0,104    | 111,98              | 1,76                   | 1,16                   | 34,20   | 91,03   | 0,026      |
| s               | 2,74       | 0,06        | 0,026    | 0,015    | 0,003    | 0,09                | 0,03                   | 0,01                   | 0,95    | 0,29    | 0,003      |
| v               | 0,27       | 1,82        | 4,28     | 1,39     | 2,86     | 0,08                | 1,81                   | 1,21                   | 2,78    | 0,32    | 13,32      |

## **4. Tabulky a grafy**

## Vysvětlivky k tabulkám a grafům

|           |  |
|-----------|--|
| DRM       | dolní regulační mez                      |
| $E_1$     | energie předlisování                     |
| $E_2$     | energie akumulovaná v tabletě            |
| $E_3$     | energie uvolněná z tablety po vylisování |
| $E_{lis}$ | energie lisování                         |
| HRM       | horní regulační mez                      |
| J         | Joul                                     |
| KL        | kluzná látka                             |
| MPa       | megaPascal                               |
| n         | nezjistitelná hodnota                    |
| Pl        | plasticita                               |
| R         | relaxace, korelační koeficient           |
| s         | směrodatná odchylka                      |
| X         | průměrná hodnota                         |

## **4.2. Tabulky**

**Tabulka č. 1: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 0%**

| 0%   | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|      | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9  | 0,061  | 0,013 | 0,162  | 0,003 | 0,022 | 0,001 | 0,18  | 0,00 | 88,24 | 0,46 |
| 3,8  | 0,217  | 0,016 | 0,409  | 0,007 | 0,049 | 0,001 | 0,46  | 0,01 | 89,32 | 0,30 |
| 7,5  | 0,603  | 0,026 | 1,057  | 0,015 | 0,104 | 0,003 | 1,16  | 0,01 | 91,03 | 0,29 |
| 15   | 1,761  | 0,120 | 2,675  | 0,020 | 0,224 | 0,006 | 2,90  | 0,02 | 92,27 | 0,19 |
| 22,6 | 3,449  | 0,103 | 4,332  | 0,018 | 0,365 | 0,005 | 4,70  | 0,02 | 92,24 | 0,11 |
| 30,1 | 5,575  | 0,205 | 5,846  | 0,022 | 0,526 | 0,004 | 6,37  | 0,02 | 91,75 | 0,05 |
| 37,7 | 7,965  | 0,187 | 7,123  | 0,035 | 0,723 | 0,005 | 7,85  | 0,03 | 90,78 | 0,09 |
| 56,5 | 14,565 | 0,331 | 9,934  | 0,032 | 1,344 | 0,010 | 11,28 | 0,03 | 88,08 | 0,08 |
| 75,3 | 22,233 | 0,470 | 12,153 | 0,055 | 2,167 | 0,011 | 14,32 | 0,06 | 84,87 | 0,07 |
| 94,2 | 30,452 | 0,478 | 14,020 | 0,041 | 3,232 | 0,033 | 17,25 | 0,07 | 81,27 | 0,13 |
| 113  | 38,871 | 0,763 | 15,687 | 0,099 | 4,440 | 0,041 | 20,13 | 0,10 | 77,94 | 0,20 |

**Tabulka č. 2: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 0,5%**

| 0,50% | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|       | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9   | -0,013 | 0,002 | 0,127  | 0,002 | 0,019 | 0,000 | 0,15  | 0,00 | 87,31 | 0,16 |
| 3,8   | 0,026  | 0,009 | 0,345  | 0,006 | 0,047 | 0,000 | 0,39  | 0,01 | 87,96 | 0,19 |
| 7,5   | 0,195  | 0,025 | 0,913  | 0,019 | 0,104 | 0,001 | 1,02  | 0,02 | 89,76 | 0,12 |
| 15    | 0,873  | 0,069 | 2,390  | 0,035 | 0,230 | 0,002 | 2,62  | 0,04 | 91,23 | 0,08 |
| 22,6  | 1,873  | 0,102 | 3,931  | 0,026 | 0,372 | 0,003 | 4,30  | 0,03 | 91,36 | 0,05 |
| 30,1  | 3,138  | 0,100 | 5,314  | 0,015 | 0,536 | 0,004 | 5,85  | 0,02 | 90,83 | 0,06 |
| 37,7  | 4,884  | 0,220 | 6,627  | 0,030 | 0,736 | 0,006 | 7,36  | 0,03 | 90,01 | 0,06 |
| 56,5  | 9,625  | 0,376 | 9,276  | 0,038 | 1,392 | 0,008 | 10,67 | 0,04 | 86,95 | 0,06 |
| 75,3  | 15,319 | 0,548 | 11,347 | 0,055 | 2,274 | 0,016 | 13,62 | 0,06 | 83,31 | 0,10 |
| 94,2  | 21,732 | 0,857 | 13,142 | 0,057 | 3,369 | 0,025 | 16,51 | 0,07 | 79,59 | 0,11 |
| 113   | 28,777 | 0,623 | 14,648 | 0,116 | 4,717 | 0,038 | 19,36 | 0,12 | 75,64 | 0,22 |

**Tabulka č. 3: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 1%**

| 1%   | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|      | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9  | -0,010 | 0,003 | 0,135  | 0,002 | 0,018 | 0,000 | 0,15  | 0,00 | 88,01 | 0,12 |
| 3,8  | 0,038  | 0,013 | 0,344  | 0,005 | 0,044 | 0,001 | 0,39  | 0,01 | 88,62 | 0,16 |
| 7,5  | 0,240  | 0,031 | 0,922  | 0,015 | 0,101 | 0,001 | 1,02  | 0,02 | 90,11 | 0,20 |
| 15   | 0,855  | 0,047 | 2,330  | 0,023 | 0,225 | 0,003 | 2,56  | 0,02 | 91,18 | 0,15 |
| 22,6 | 1,942  | 0,082 | 3,858  | 0,027 | 0,365 | 0,004 | 4,22  | 0,03 | 91,36 | 0,08 |
| 30,1 | 3,547  | 0,187 | 5,247  | 0,029 | 0,547 | 0,005 | 5,79  | 0,03 | 90,57 | 0,10 |
| 37,7 | 5,181  | 0,252 | 6,508  | 0,048 | 0,744 | 0,006 | 7,25  | 0,05 | 89,74 | 0,06 |
| 56,5 | 10,705 | 0,304 | 9,186  | 0,035 | 1,407 | 0,009 | 10,59 | 0,04 | 86,72 | 0,07 |
| 75,3 | 16,380 | 0,331 | 11,297 | 0,057 | 2,294 | 0,017 | 13,59 | 0,07 | 83,12 | 0,08 |
| 94,2 | 22,407 | 0,730 | 13,021 | 0,060 | 3,395 | 0,022 | 16,42 | 0,08 | 79,32 | 0,08 |
| 113  | 28,348 | 0,757 | 14,417 | 0,070 | 4,713 | 0,023 | 19,13 | 0,08 | 75,36 | 0,10 |

**Tabulka č. 4: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 1,5%**

| 1,50% | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|       | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9   | -0,015 | 0,003 | 0,129  | 0,004 | 0,018 | 0,000 | 0,15  | 0,00 | 87,66 | 0,38 |
| 3,8   | 0,033  | 0,005 | 0,333  | 0,005 | 0,044 | 0,000 | 0,38  | 0,00 | 88,33 | 0,14 |
| 7,5   | 0,214  | 0,021 | 0,884  | 0,015 | 0,099 | 0,001 | 0,98  | 0,02 | 89,89 | 0,18 |
| 15    | 0,859  | 0,038 | 2,283  | 0,016 | 0,228 | 0,004 | 2,51  | 0,02 | 90,94 | 0,17 |
| 22,6  | 1,844  | 0,124 | 3,784  | 0,026 | 0,371 | 0,009 | 4,16  | 0,02 | 91,06 | 0,24 |
| 30,1  | 3,120  | 0,192 | 5,182  | 0,025 | 0,538 | 0,010 | 5,72  | 0,02 | 90,59 | 0,18 |
| 37,7  | 4,698  | 0,152 | 6,450  | 0,028 | 0,734 | 0,006 | 7,18  | 0,03 | 89,78 | 0,06 |
| 56,5  | 9,203  | 0,357 | 9,115  | 0,056 | 1,402 | 0,016 | 10,52 | 0,07 | 86,67 | 0,07 |
| 75,3  | 14,852 | 0,301 | 11,211 | 0,069 | 2,267 | 0,014 | 13,48 | 0,07 | 83,18 | 0,11 |
| 94,2  | 21,109 | 0,354 | 12,933 | 0,110 | 3,374 | 0,025 | 16,31 | 0,12 | 79,31 | 0,14 |
| 113   | 27,772 | 0,762 | 14,375 | 0,085 | 4,692 | 0,033 | 19,07 | 0,11 | 75,39 | 0,09 |



**Tabulka č. 5: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 2%**

| 2%   | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|      | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9  | -0,010 | 0,003 | 0,135  | 0,003 | 0,018 | 0,000 | 0,15  | 0,00 | 88,13 | 0,31 |
| 3,8  | 0,038  | 0,013 | 0,341  | 0,005 | 0,043 | 0,001 | 0,38  | 0,00 | 88,75 | 0,25 |
| 7,5  | 0,231  | 0,025 | 0,883  | 0,016 | 0,099 | 0,001 | 0,98  | 0,02 | 89,94 | 0,17 |
| 15   | 0,842  | 0,053 | 2,258  | 0,017 | 0,224 | 0,004 | 2,48  | 0,01 | 90,99 | 0,18 |
| 22,6 | 1,846  | 0,058 | 3,738  | 0,024 | 0,370 | 0,008 | 4,11  | 0,02 | 90,99 | 0,20 |
| 30,1 | 3,129  | 0,119 | 5,112  | 0,034 | 0,542 | 0,012 | 5,65  | 0,04 | 90,42 | 0,18 |
| 37,7 | 4,665  | 0,132 | 6,395  | 0,041 | 0,740 | 0,006 | 7,14  | 0,04 | 89,63 | 0,07 |
| 56,5 | 9,477  | 0,242 | 9,040  | 0,037 | 1,391 | 0,011 | 10,43 | 0,04 | 86,67 | 0,08 |
| 75,3 | 15,113 | 0,309 | 11,204 | 0,053 | 2,273 | 0,016 | 13,48 | 0,07 | 83,13 | 0,05 |
| 94,2 | 21,184 | 0,369 | 12,864 | 0,088 | 3,375 | 0,024 | 16,24 | 0,10 | 79,22 | 0,10 |
| 113  | 27,482 | 0,397 | 14,303 | 0,076 | 4,692 | 0,030 | 19,00 | 0,09 | 75,30 | 0,12 |

**Tabulka č. 6: Vliv lisovacího tlaku na viskoelastické parametry při koncentraci kluzné látky 2,5%**

| 2,50% | E1     |       | E2     |       | E3    |       | E lis |      | PI    |      |
|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|       | X      | s     | X      | s     | X     | s     | X     | s    | X     | s    |
| 1,9   | -0,011 | 0,004 | 0,133  | 0,003 | 0,018 | 0,000 | 0,15  | 0,00 | 88,09 | 0,29 |
| 3,8   | 0,033  | 0,010 | 0,343  | 0,007 | 0,043 | 0,000 | 0,39  | 0,01 | 88,84 | 0,23 |
| 7,5   | 0,240  | 0,025 | 0,891  | 0,015 | 0,098 | 0,001 | 0,99  | 0,01 | 90,10 | 0,26 |
| 15    | 0,916  | 0,032 | 2,273  | 0,020 | 0,223 | 0,004 | 2,50  | 0,02 | 91,07 | 0,19 |
| 22,6  | 1,861  | 0,120 | 3,747  | 0,033 | 0,372 | 0,008 | 4,12  | 0,03 | 90,97 | 0,22 |
| 30,1  | 3,320  | 0,157 | 5,128  | 0,031 | 0,535 | 0,008 | 5,66  | 0,03 | 90,55 | 0,12 |
| 37,7  | 4,886  | 0,231 | 6,350  | 0,041 | 0,727 | 0,005 | 7,08  | 0,04 | 89,73 | 0,10 |
| 56,5  | 9,777  | 0,231 | 8,960  | 0,053 | 1,389 | 0,009 | 10,35 | 0,06 | 86,58 | 0,05 |
| 75,3  | 15,509 | 0,281 | 11,008 | 0,105 | 2,278 | 0,011 | 13,29 | 0,11 | 82,85 | 0,11 |
| 94,2  | 21,650 | 0,401 | 12,708 | 0,063 | 3,400 | 0,025 | 16,11 | 0,07 | 78,89 | 0,14 |
| 113   | 27,916 | 0,375 | 14,010 | 0,158 | 4,705 | 0,030 | 18,72 | 0,16 | 74,86 | 0,25 |

**Tabulka č. 7a: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na relaxaci**

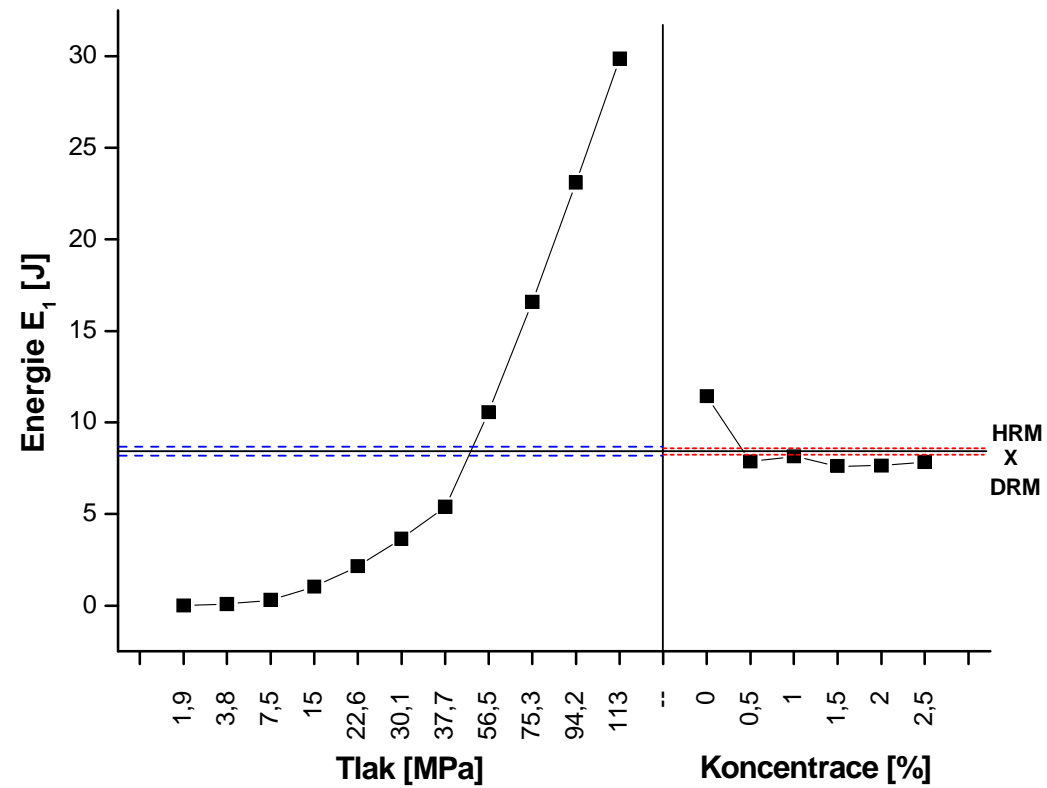
| LT          | 0%          |             | 0,50%       |             | 1%          |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | R           | s           | R           | s           | R           | s           |
| <b>1,9</b>  | 0,833301919 | 0,667632103 | n           | n           | n           | n           |
| <b>3,8</b>  | 1,017770607 | 0,409829740 | n           | n           | n           | n           |
| <b>7,5</b>  | 0,882427656 | 0,292821076 | n           | n           | n           | n           |
| <b>15</b>   | 0,811934164 | 0,297458803 | 3,162742576 | 0,349463091 | 1,838334839 | 0,781273998 |
| <b>22,6</b> | 0,637378788 | 0,242903019 | 2,984929605 | 0,300525355 | 3,280413380 | 0,312229681 |
| <b>30,1</b> | 0,906946376 | 0,364727848 | 2,958445078 | 0,451994800 | 2,264944445 | 0,504646109 |
| <b>37,7</b> | 0,792803893 | 0,663960862 | 2,705649951 | 0,322775759 | 2,081133348 | 0,306512756 |
| <b>56,5</b> | 0,576307120 | 0,866065774 | 2,649520535 | 0,382137279 | 1,838075647 | 0,519206766 |
| <b>75,3</b> | 0,874444491 | 0,565979175 | 2,206560442 | 0,612289838 | 1,559813216 | 0,650137827 |
| <b>94,2</b> | 0,848066242 | 0,549167577 | 1,139041512 | 0,542571842 | 1,422605354 | 0,482420593 |
| <b>113</b>  | 1,095034216 | 0,832476764 | 0,943966831 | 0,723008223 | 1,433977398 | 0,433751385 |

**Tabulka č. 7b: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na relaxaci**

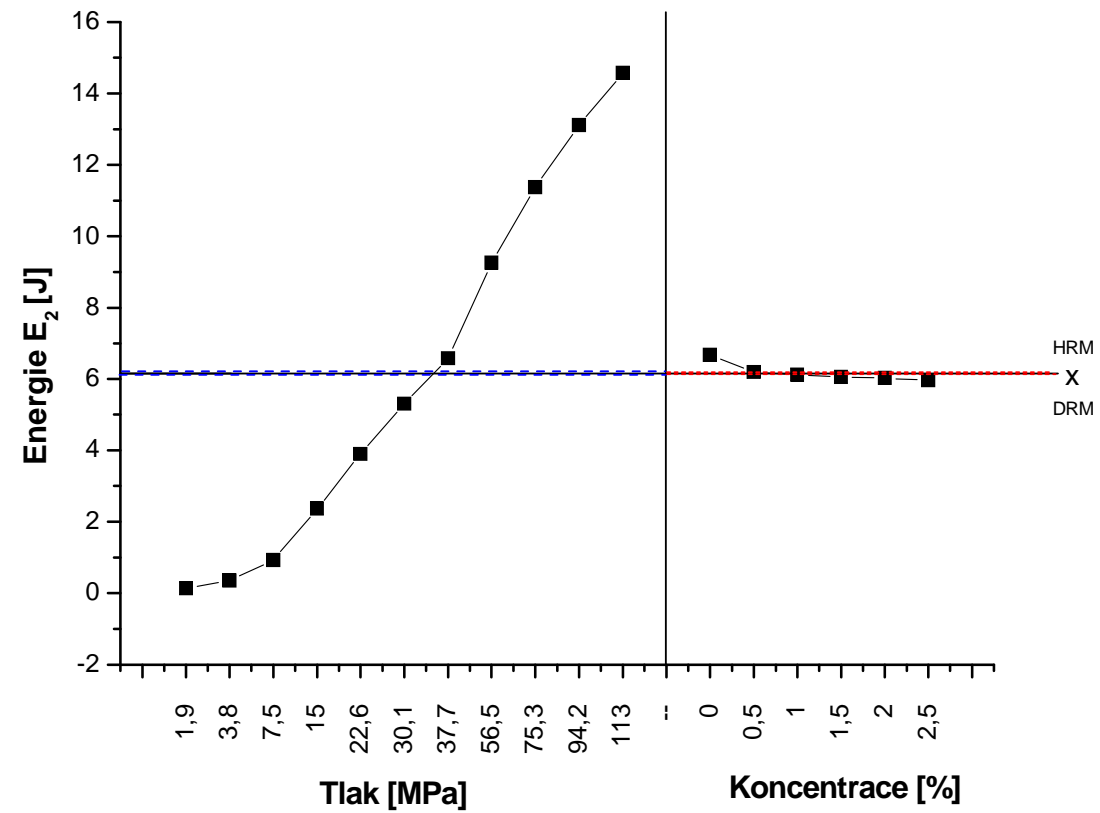
| LT          | 1,50%       |             | 2%          |             | 2,50%       |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | R           | s           | R           | s           | R           | s           |
| <b>1,9</b>  | n           | n           | n           | n           | n           | n           |
| <b>3,8</b>  | n           | n           | n           | n           | n           | n           |
| <b>7,5</b>  | n           | n           | n           | n           | n           | n           |
| <b>15</b>   | 4,747385134 | 0,897764759 | 2,319569794 | 0,305263004 | 2,737881094 | 0,412224674 |
| <b>22,6</b> | 3,625604618 | 0,606654014 | 3,183674264 | 0,455423921 | 3,329581051 | 1,029870375 |
| <b>30,1</b> | 3,656711207 | 0,447921475 | 3,576095516 | 0,510328521 | 2,613614345 | 0,498642295 |
| <b>37,7</b> | 3,449392252 | 0,645109857 | 3,915551316 | 0,440749585 | 2,300392623 | 0,626238837 |
| <b>56,5</b> | 3,063387931 | 0,726336179 | 2,884177469 | 0,417012937 | 2,416346777 | 1,004519809 |
| <b>75,3</b> | 2,945884364 | 0,652145024 | 2,309320333 | 0,476572966 | 1,603168731 | 0,573270541 |
| <b>94,2</b> | 2,251950526 | 0,746405635 | 2,953723862 | 0,795715240 | 1,319966534 | 0,575232224 |
| <b>113</b>  | 2,158799321 | 0,557626341 | 2,457231652 | 0,531836178 | 1,413631566 | 0,603500618 |

### **4.3. Grafy**

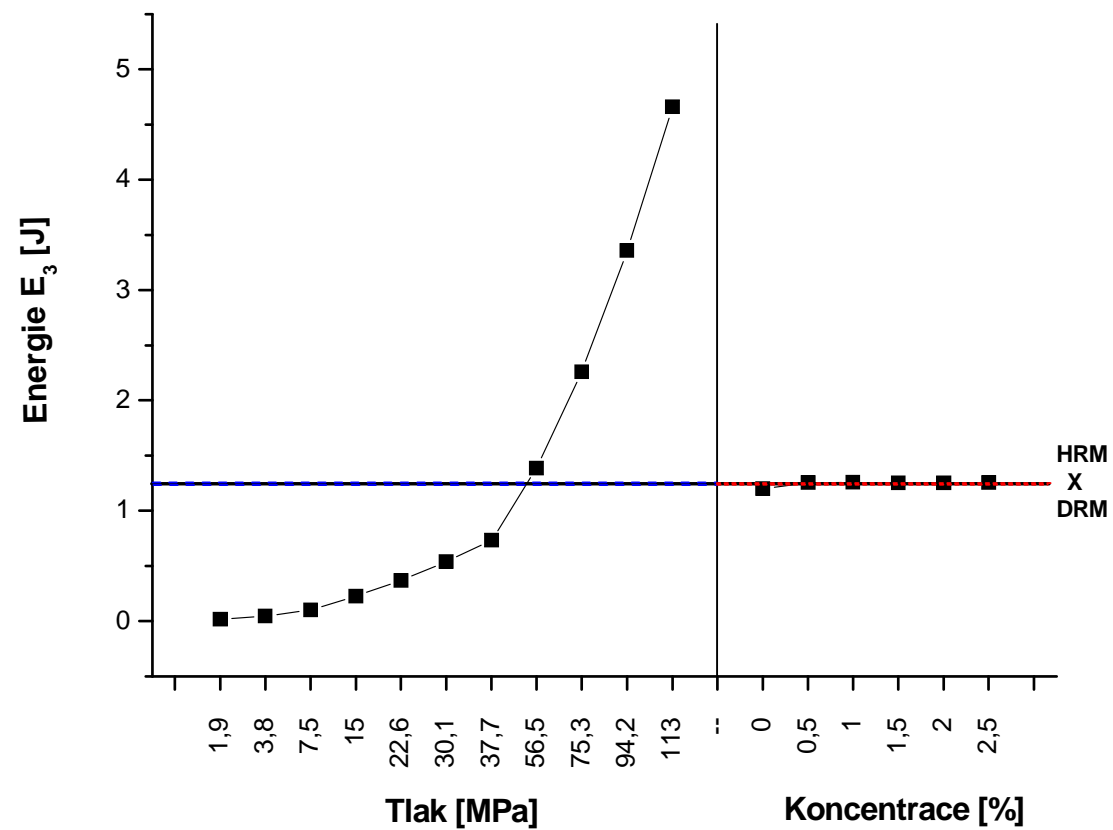
Graf 1: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na parametr  $E_1$



Graf 2: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na parametr  $E_2$

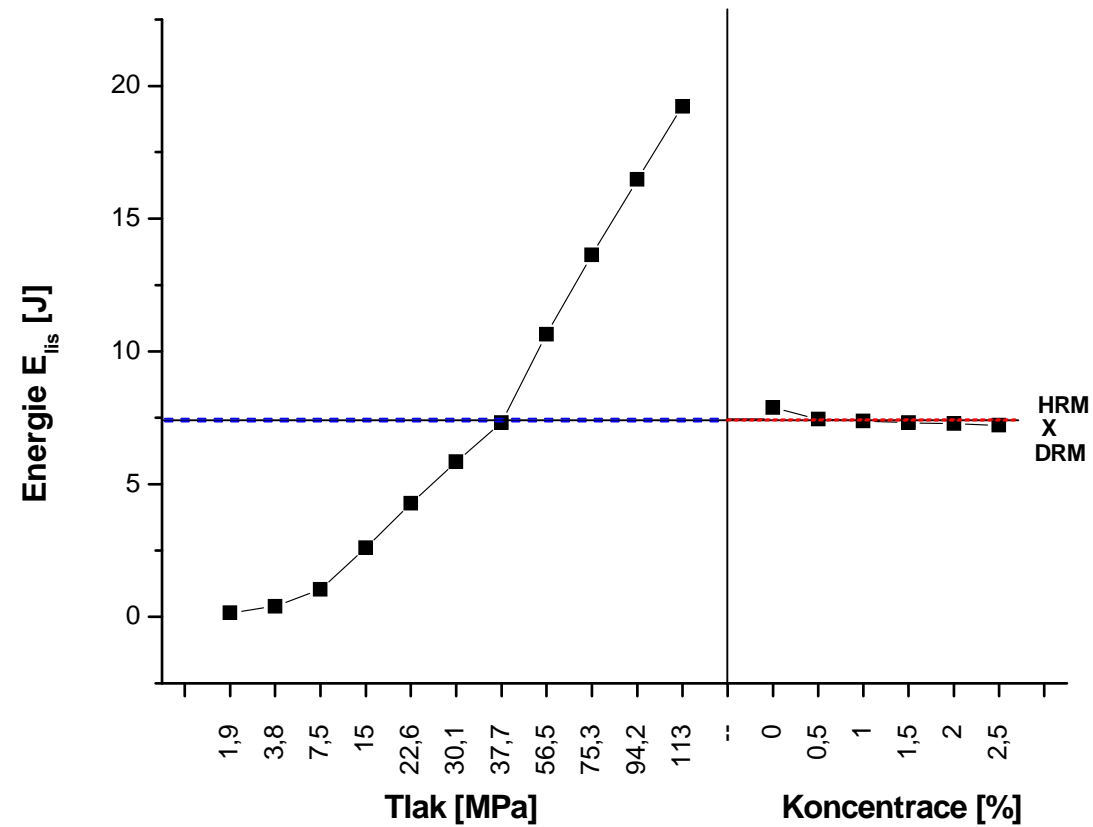


Graf 3: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na parametr  $E_3$

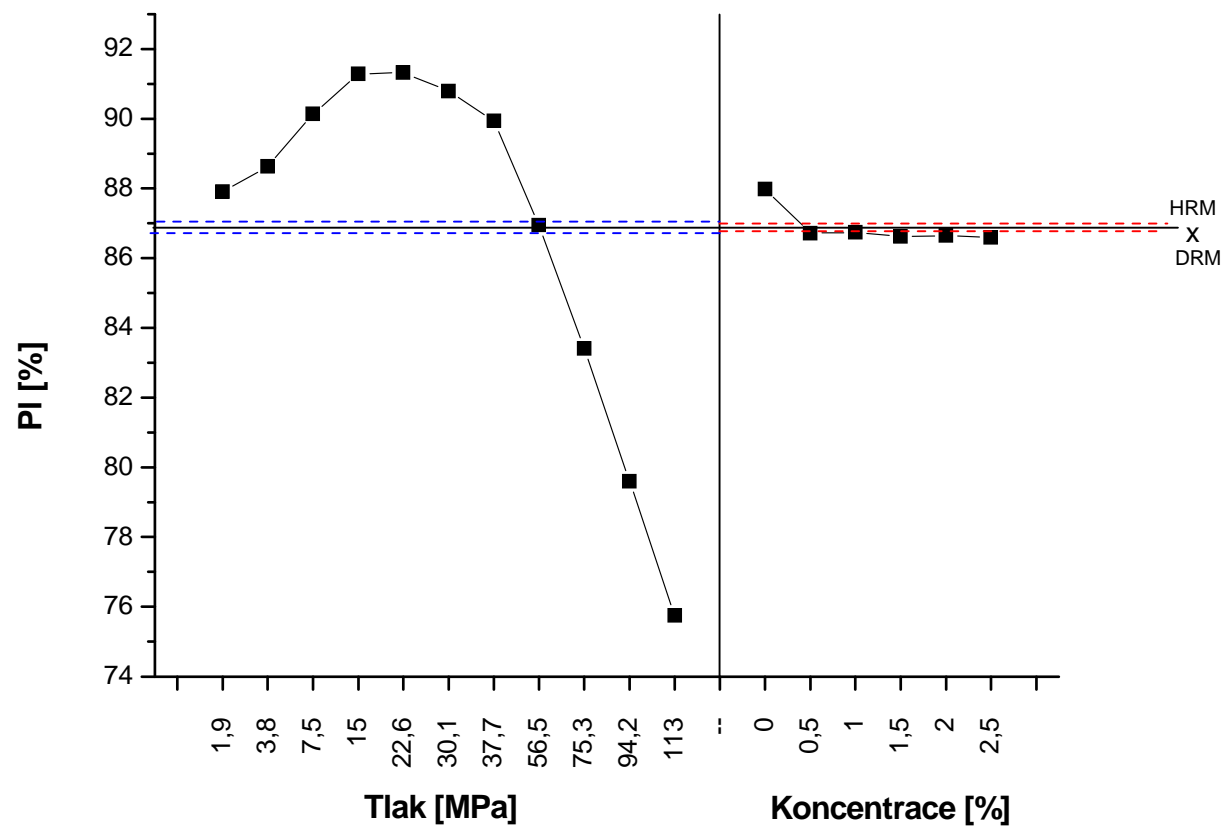




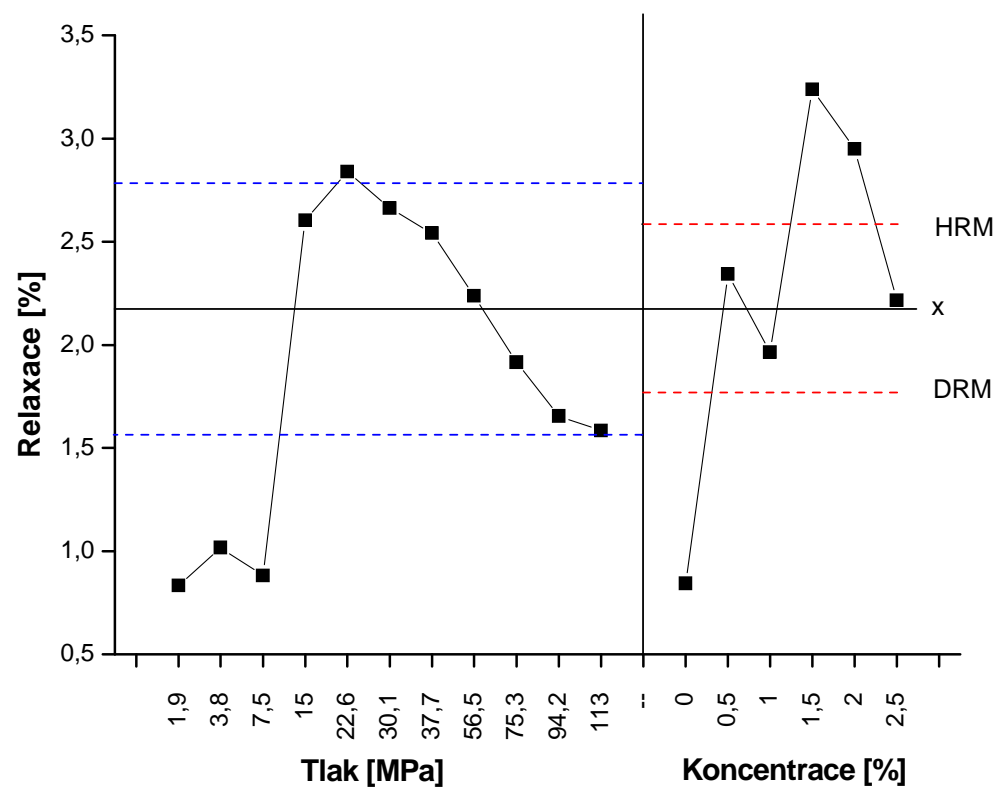
Graf 4: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na parametr  $E_{lis}$



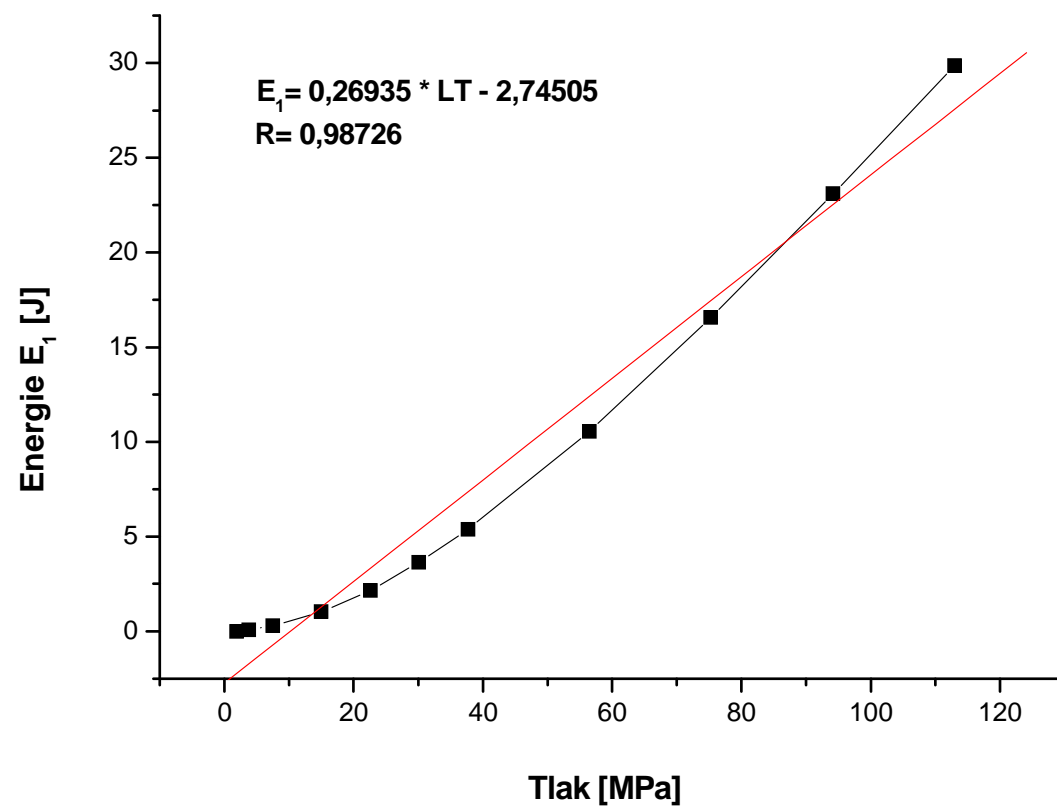
**Graf 5: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na parametr PI**



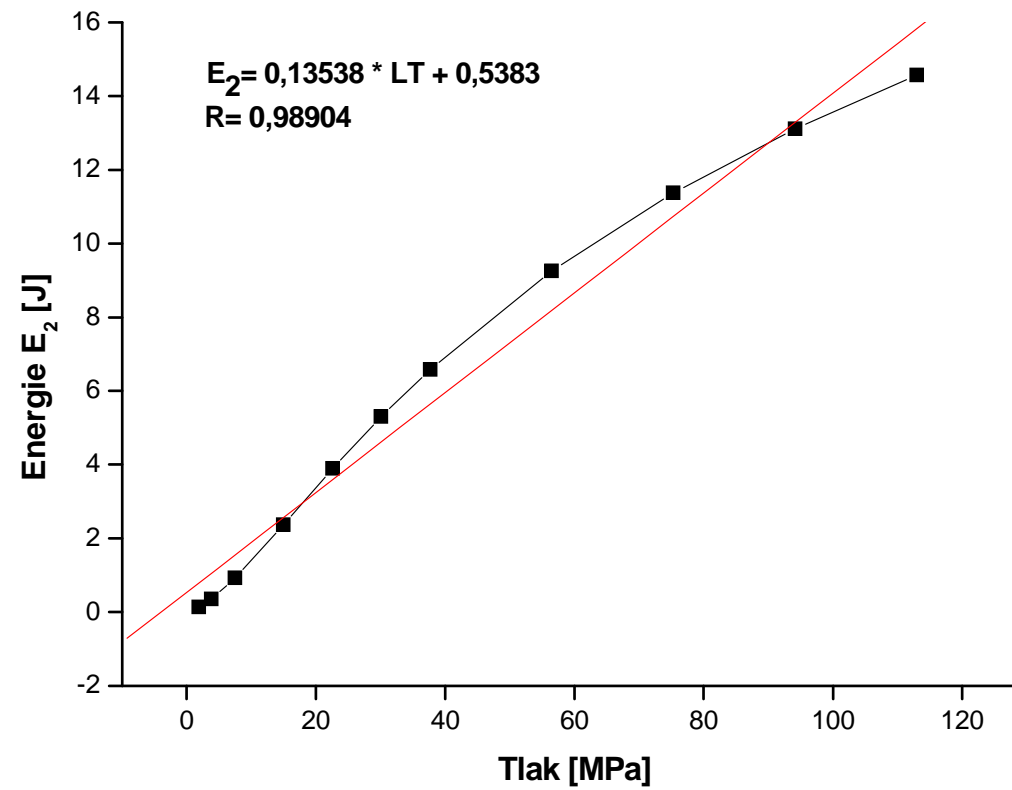
**Graf 6: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na relaxaci**



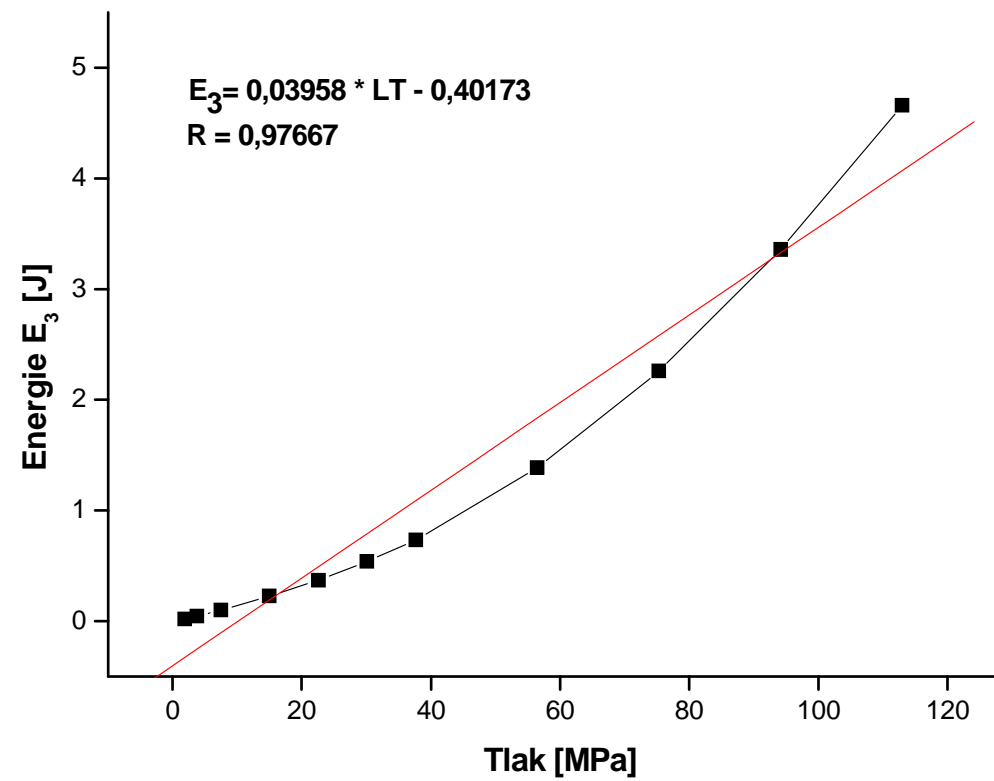
Graf 7: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_1$



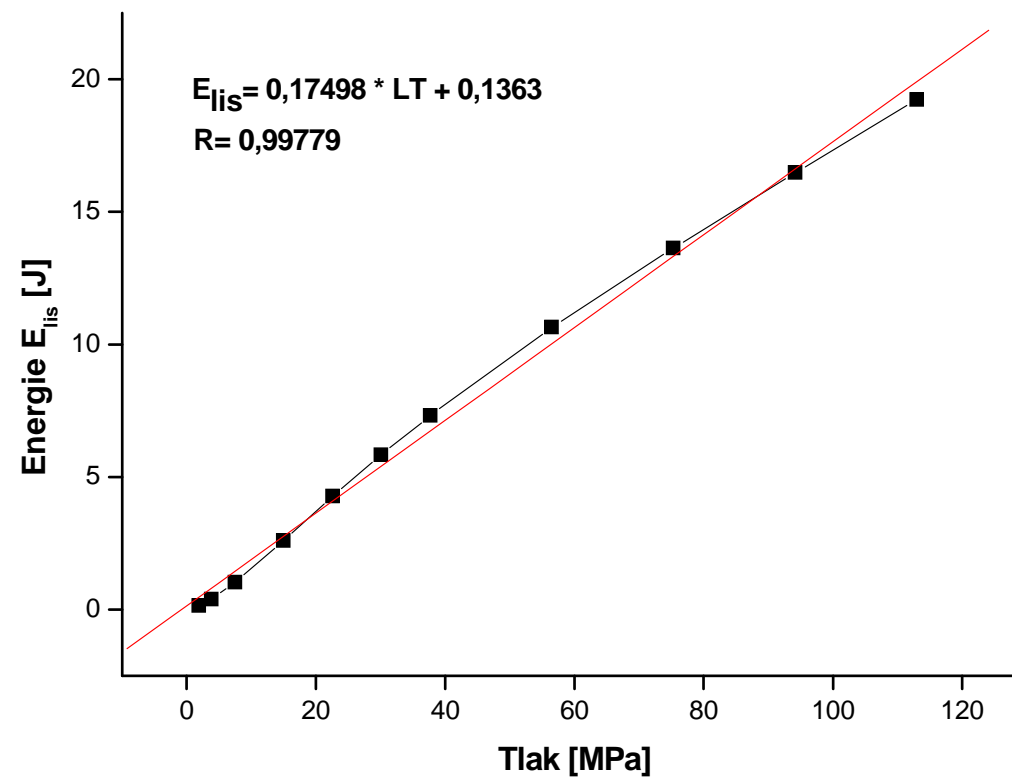
Graf 8: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_2$



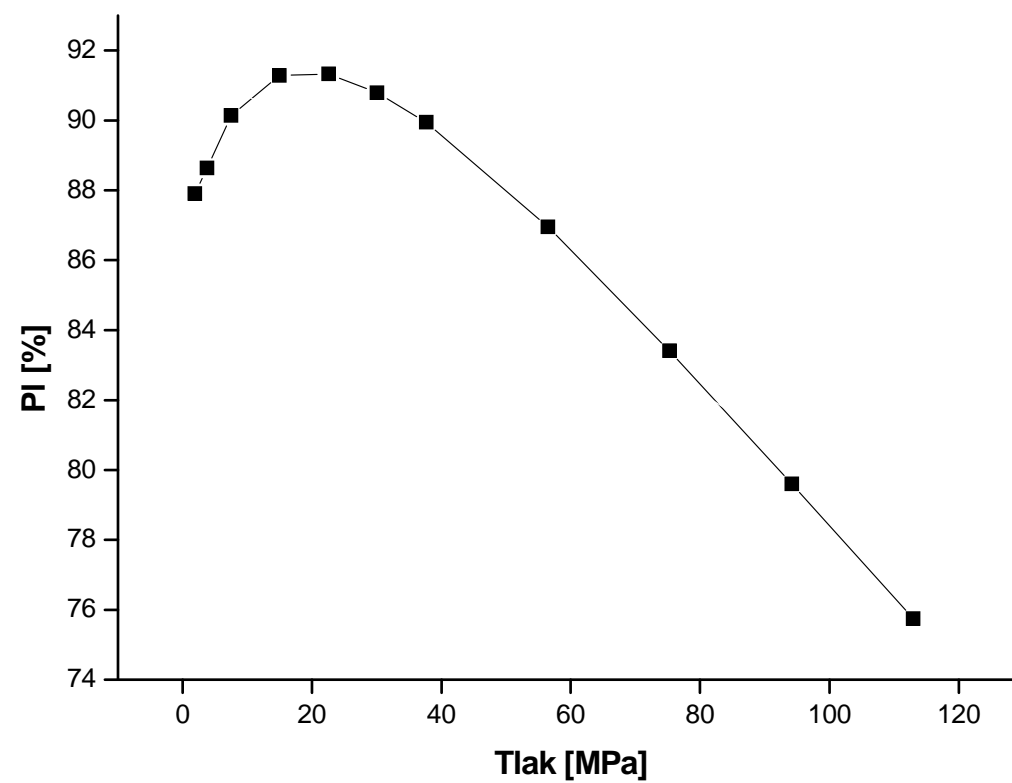
Graf 9: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_3$



Graf 10: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_{lis}$

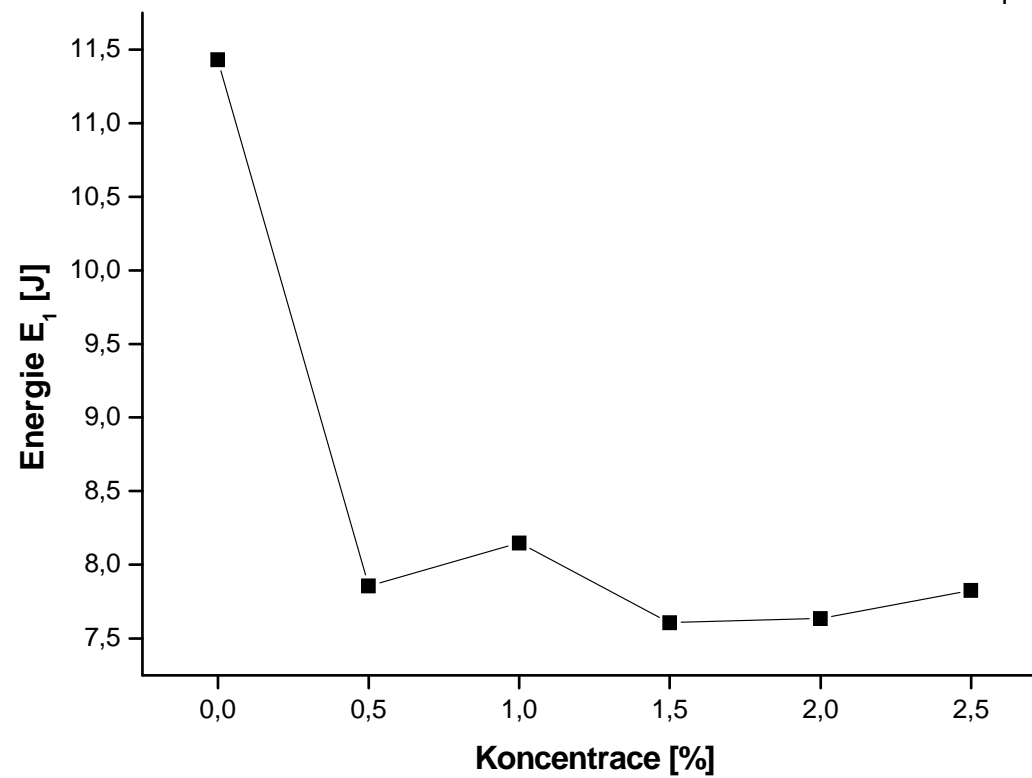


**Graf 11: Vliv lisovacího tlaku na parametr PI**

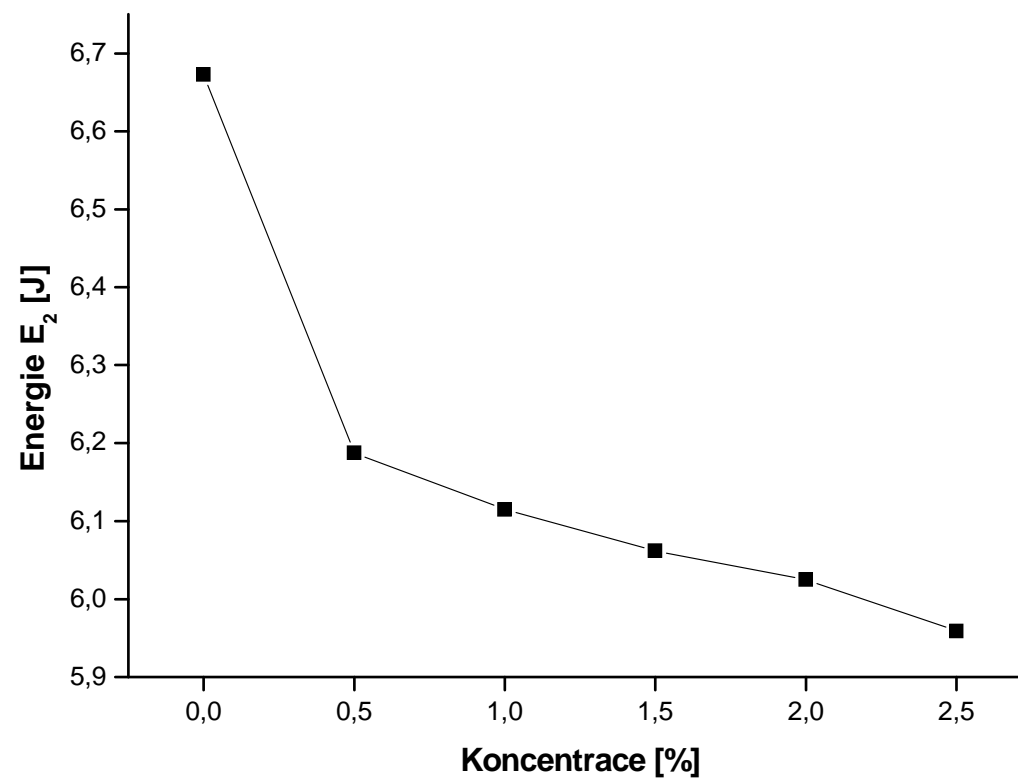




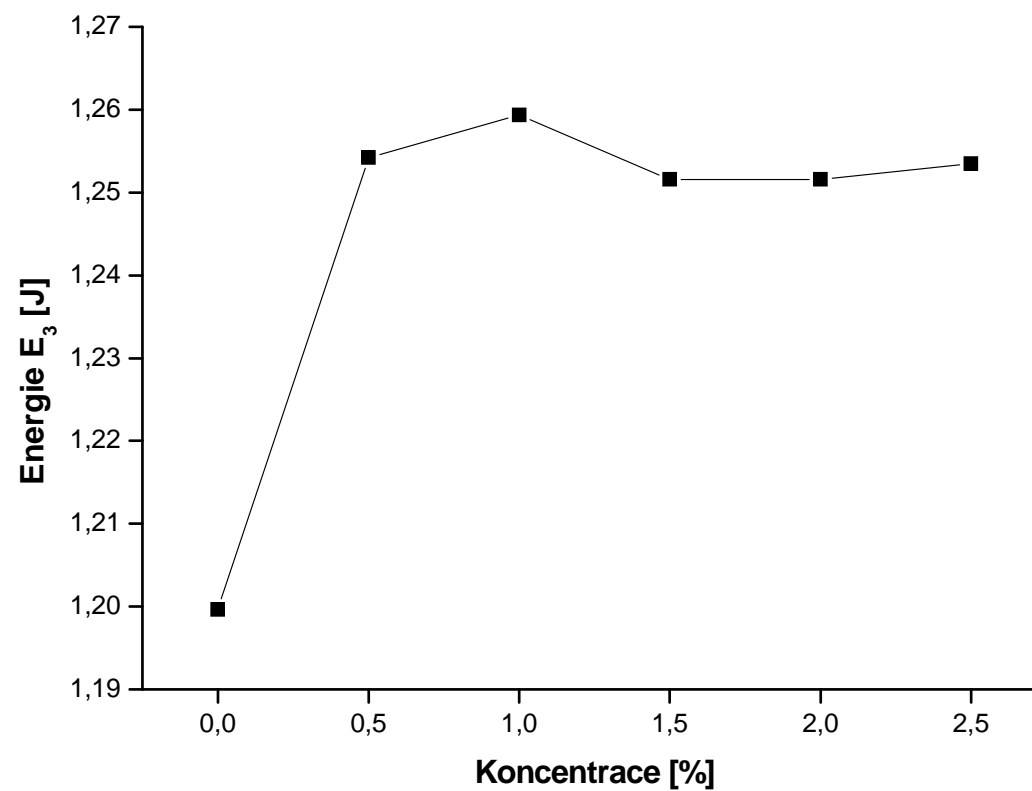
**Graf 12: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr  $E_1$**



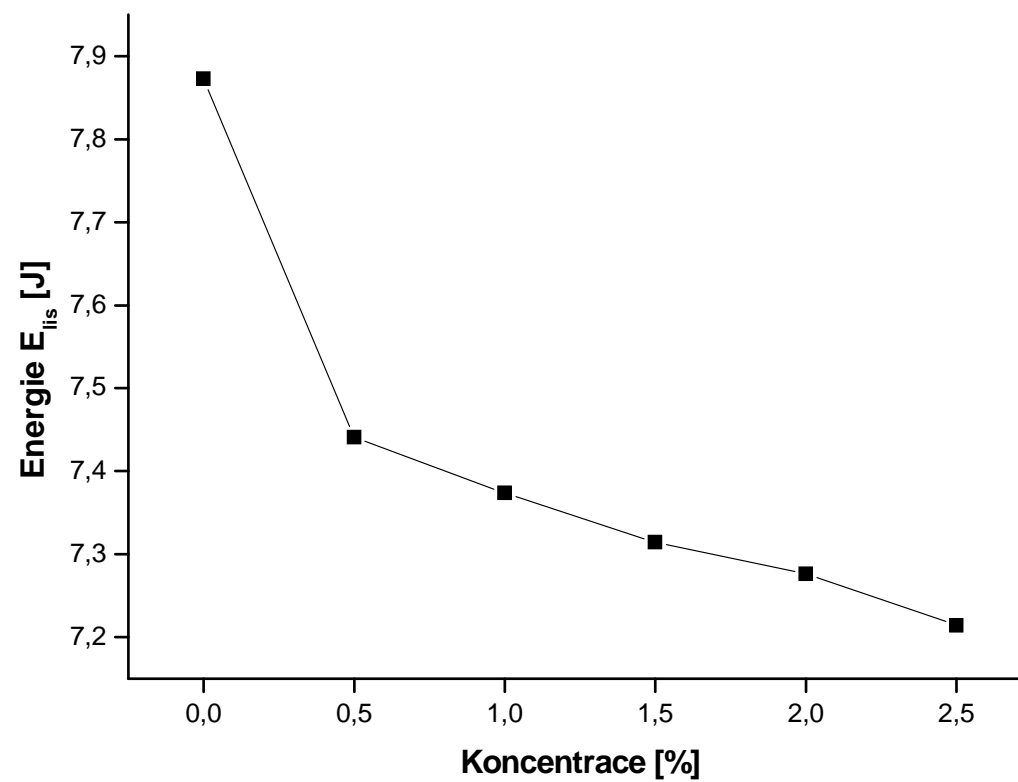
**Graf 13: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr  $E_2$**



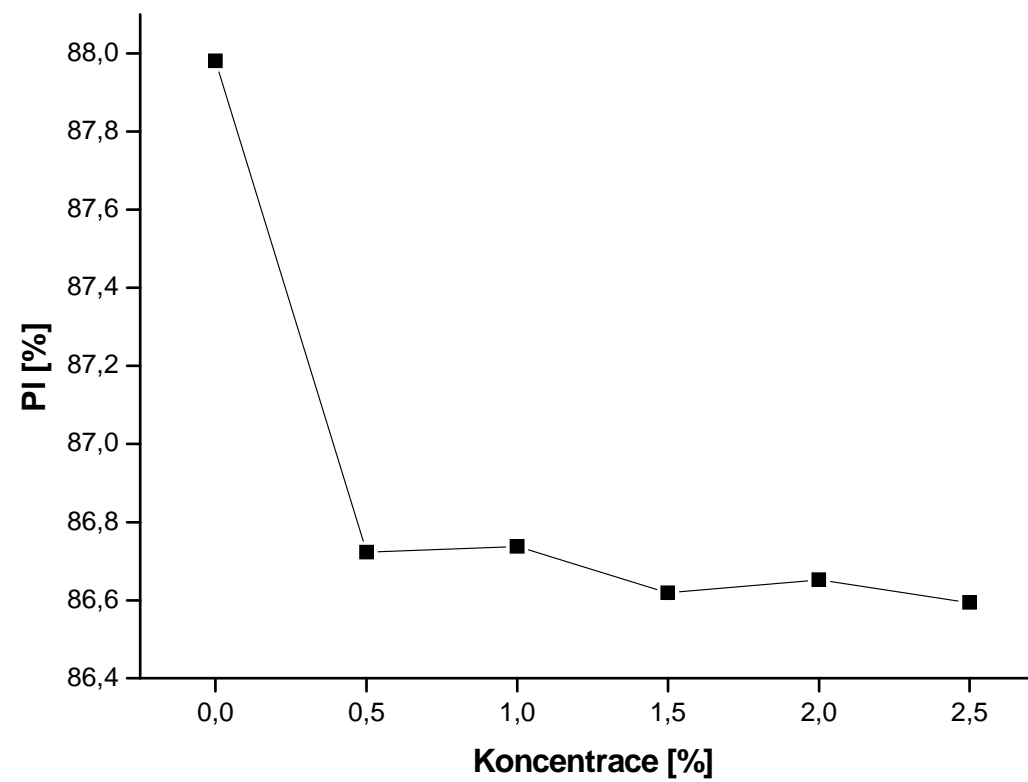
**Graf 14: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr  $E_3$**



**Graf 15: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr  $E_{lis}$**



**Graf 16: Vliv koncentrace kluzné látky na parametr PI**



## **5. Diskuse**

## **Vliv lisovacího tlaku (LT) na energie lisování**

V této práci se studoval vliv LT na parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$ ,  $Pl$ .

### **5.1.1. Vliv lisovacího tlaku (LT) na energii lisování $E_1$**

Parametr  $E_1$  vyjadřuje energii předlisování tabletoviny. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 1-6 a na grafech č. 1 a 7. Z výsledků vyplývá, že s růstem LT se hodnota parametru  $E_1$  zvyšuje, nebyl však zjištěn lineární vztah.

### **5.1.2. Vliv lisovacího tlaku (LT) na energii lisování $E_2$**

Parametr  $E_2$  vyjadřuje energii, která je po vylisování tablety akumulovaná v tabletě. Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 2 a 8. Se vzrůstajícím LT se parametr  $E_2$  statisticky významně zvyšuje. Vlastní závislost není lineární.

### **5.1.3. Vliv lisovacího tlaku (LT) na energii lisování $E_3$**

Parametr  $E_3$  vyjadřuje energii, která se uvolní z tablety po dokončení lisovacího procesu. Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 3 a 9. S růstem LT se parametr  $E_3$  statisticky významně zvyšuje. Daná závislost nemá lineární průběh.

### **5.1.4. Vliv lisovacího tlaku (LT) na energii lisování $E_{lis}$**

Parametr  $E_{lis}$  je součet  $E_2$  a  $E_3$ , což je energie, která se spotřebuje na vylisování tablety. Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 4 a 10.

Z uvedených výsledků vyplývá, že se stoupajícím LT se parametr  $E_{lis}$  statisticky významně zvyšuje. Vzájemný vztah mezi LT a  $E_{lis}$  je lineární a je možno ho vyjádřit rovnicí ( $y = 0,17498x + 0,1363$ ) při korelačním koeficientu  $R=0,9978$ .

#### **5.1.5. Vliv lisovacího tlaku (LT) na parametr Pl**

Parametr Pl můžeme vyjádřit jako :  $[E_2 / (E_2 + E_3)] * 100$  (%).

Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 5 a 11.

Se vzrůstem LT od 1,9-22,6 MPa (bod 5 v grafu) parametr Pl stoupá. Při dalším vzrůstu LT ke 113 MPa podstatně klesá. Do LT 22,6 MPa se parametr  $E_2$  oproti  $E_2 + E_3$  zvětšuje a naopak nad LT 22,6 MPa se parametr  $E_2$  zmenšuje.

#### **Vliv lisovacího tlaku (LT) na relaxaci tablety**

Relaxace tablety vyjadřuje změnu objemu tablety po 24 hodinách po vylisování tablety.

S růstem LT od 1,9 do 22,6MPa došlo ke zvýšení parametru, při dalším vzrůstu došlo k poklesu parametru Pl. V případě stearanu hlinitého došlo ke statisticky významným změnám. Získané hodnoty jsou uvedeny v tab. č. 7a a 7b a grafu č. 6.

Při nižších tlacích vzniká menší počet vodíkových vazeb v tabletě než při vyšších LT, tudíž dochází k větší relaxaci tablet.



## **Vliv koncentrace stearanu hlinitého na energii lisování**

V této části práce byl hodnocen vliv koncentrace stearanu na parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$ ,  $Pl$

### **5.3.1. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) stearanu hlinitého na parametr $E_1$**

S přidavkem kluzné látky došlo k podstatnému, statisticky významnému snížení  $E_1$ , množství KL již parametr  $E_1$  neovlivňuje. KL významně ovlivňuje předlisování tabletoviny, tzn. redukci vzduchu v tabletě. Výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 1 a 12.

### **5.3.2. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na parametr $E_2$**

Získané výsledky jsou uvedené v tab. č. 1-6 a grafech č. 2 a 13. Z uvedených hodnot vyplývá, že s růstem koncentrace kluzné látky v celém rozsahu statisticky významně klesá parametr  $E_2$ . Lineární pokles je od 0,5 – 2,5 % ( $y = -0,1093x + 6,23351$ ;  $R = -0,9948$ ). Znamená to tedy, že přidavek KL snižuje energii lisování akumulovanou v tabletě.

### **5.3.3. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na parametr $E_3$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 3 a 14. Z výsledků vyplývá, že při koncentraci od 0-0,5% KL se významně zvyšuje parametr  $E_3$  a při dalším vzrůstu se již nemění.

### **5.3.4. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na parametr $E_{lis}$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 4 a 15. Ze získaných výsledků vyplývá, že markantní pokles parametru  $E_{lis}$  je v rozsahu konc. od 0-0,5%. Při zvýšení koncentrace od 0,5-2,5% již parametr  $E_{lis}$  klesá mírně, závislost mezi parametrem  $E_{lis}$  a koncentrací je lineární ( $y = -0,1100x + 7,4890$ ;  $R = -0,9964$ ).

#### **5.3.5. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na paramter PI**

Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 1-6 a grafech č. 5 a 16. Hlavní pokles PI byl zaznamenán mezi konc. od 0-0,5%, při dalším vzrůstu konc. se již parametr PI nemění.

#### **5.3.6. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na relaxaci**

Získané výsledky jsou uvedeny v tab. č. 7a a 7b a grafu č. 6. V rozsahu koncentrací KL od 0-0,5% stoupá relaxace tablet, přičemž při dalším vzrůstu koncentrace dochází k mírnému poklesu relaxace.

## **6.Závěr**

## **6.1. Vliv lisovacího tlaku (LT) na energii lisování**

**6.1.1.** S růstem lisovacího tlaku rostou parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ . Mezi uvedenými parametry a LT nebyl zjištěn lineární vztah.

**6.1.2.** Se vzrůstem lisovacího tlaku se zvyšovala hodnota parametru  $E_{lis}$ . Mezi LT a parametrem  $E_{lis}$  byl zjištěn lineární vztah.

**6.1.3.** Od LT 1,9 – 22,6 se parametr  $Pl$  zvyšuje. V rozsahu LT od 22,6 – 113 MPa se snižuje. Tato změna parametru je způsobena zvyšováním nebo snižováním parametru  $E_2$  k parametru  $E_{lis}$ .

## **6.2. Vliv lisovacího tlaku (LT) na relaxaci**

V rozsahu LT od 1,9 do 22,6 MPa relaxace tablety stoupá, od 22,6 MPa klesá. Příčinou je množství vzniklých vodíkových vazeb během lisovacího procesu.

## **6.3. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na energii lisování**

### **6.3.1. Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na parametr $E_1$**

KL snižuje parametr  $E_1$ , markantní pokles byl zaznamenán přidavkem 0,5% KL, přičemž další vzrůst konc. KL již parametr  $E_1$  neovlivnil.

### **6.3.2 Vliv koncentrace kluzné látky (KL) na parametr $E_2$**

S růstem konc. KL se snižuje parametr  $E_2$ , v rozsahu konc. 0,5-2,5% je pokles lineární.

### **6.3.3. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_3$**

S rostoucí konc. KL od 0-0,5% se parametr  $E_3$  intenzivně zvyšuje, dále se nemění.

### **6.3.4. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr $E_{lis}$**

S růstem konc. KL od 0-0,5% se parametr  $E_{lis}$  markantně snižuje, od 0,5-2,5% klesá mírně. V této oblasti konc. je závislost  $E_{lis}$  na konc. lineární.

### **6.3.5. Vliv koncentrace kluzné látky na parametr PI**

S růstem konc. KL od 0-0,5% dochází k poklesu parametru PI, při dalším vzrůstu konc. KL k 2,5% se již parametr významně nemění.

### **6.3.6 Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci**

V rozsahu koncentrací KL od 0-0,5% stoupá relaxace tablet, přičemž při dalším vzrůstu koncentrace dochází k mírnému poklesu relaxace.

## **7. Použitá literatura**

---

<sup>1</sup> ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006. s. 132 -135.

<sup>2</sup> Wikipedie: Otevřená encyklopedie: Celulóza [online]. c2010 [citováno 26. 04. 2010]. Dostupný z WWW:  
<<http://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Celul%C3%B3za&oldid=5109781>>

<sup>3</sup> ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006. s. 42-43.

<sup>4</sup> CHANSANROJ, K., BETZ, G.: Sucrose esters with various hydrophilic-lipophilic properties: Novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction. Acta Biomater (2010), doi: 10.1016/j.actbio.2010.01.044

<sup>5</sup> ADOLFSSON, Å., NYSTRÖM, Ch.: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. International journal of pharmaceutics, 1996. 132, s. 95-106.

<sup>6</sup> HORISAWA, E., DANJO, K., SUNADA, H.: Influence of Granulating Method on Physical and Mechanical Properties, Compression Behavior, and Compactibility of Lactose and Microcrystalline Cellulose Granules. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000. 26(6), s. 583-593.

<sup>7</sup> ANUAR, M.S., BRISCOE, B.J.: The elastic relaxation of starch tablets during ejection. Powder Technology, Vol. 195, 2009. s. 96 – 104.

- 
- <sup>8</sup> HARDY, I.J., COOK, W.G., MELIA, C.D.: Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *International journal of pharmaceutics*, 2006. 311, s. 26-32.
- <sup>9</sup> SCHMID, W., PICKER-FREYER, K.M.: Tableting and tablet properties of alginates: Characterisation and potencial for Soft Tableting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009. 72, s. 165 – 172.
- <sup>10</sup> MALAJ, L., et al.: Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen. *Int. J. Pharm.* (2010), doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.01.036
- <sup>11</sup> JOIRIS, E., et al.: Influence of crystal hydration on the mechanical properties of sodium naproxen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008. 70, s. 345-356.
- <sup>12</sup> DI MARTINO, P., et al.: Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. *Il Farmaco*, 2004. 59, s. 747-758.
- <sup>13</sup> PATEL, S., et al.: Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 1, January 2007
- <sup>14</sup> DI MARTINO, P., et al.: The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001. 213, s. 209-221.



- 
- <sup>15</sup> DOLENC, A., et al.: Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009. 376, s. 204-212.
- <sup>16</sup> DI MARTINO, P., et al.: Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007. 342, s. 137-144.
- <sup>17</sup> DI MARTINO, P., et al.: Improved compression of propyphenazone spherical crystals. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000. 197, s. 95-106.
- <sup>18</sup> SAI MANOHAR, R., HARIDAS RAO, P.: Interrelationship between rheological characteristics of dough and quality of biscuits: use of elastic recovery of dough to predict biscuit quality. *Food Research International*, 2002. 35, s. 807-813.
- <sup>19</sup> SAI MANOHAR, R., HARIDAS RAO, P.: Use of a penetrometer for measuring rheological characteristics of biscuit dough. *Cereal Chemistry*, 1992. 69, s. 619-623.
- <sup>20</sup> Český lékopis 2002, Praha, Grada Publishing a. s.. 2002. s. 8039.
- <sup>21</sup> Mgr. Filipčíková, M.: Výpočet elasticity a plasticity mikrokystalické celulosy celusu KG 802. [Rigorózní práce]. Hradec Králové 2009. – Univerzita Karlova. Fakulta farmaceutická. s. 29.
- <sup>22</sup> *Prominent* [online]. Aktualizace 17.04.2009 [cit. 2010-04-27]. Prominent. Dostupné z WWW: <[http://www.prominent-km.cz/fa\\_mitutoyo/pdf/cz-14001\\_prominent\\_km.pdf](http://www.prominent-km.cz/fa_mitutoyo/pdf/cz-14001_prominent_km.pdf)>. s. 148.

---

<sup>23</sup> *Prominent* [online]. Aktualizace 17.04.2009 [cit. 2010-04-27]. Prominent. Dostupné z WWW: <[http://www.prominent-km.cz/fa\\_mitutoyo/pdf/cz-14001\\_prominent\\_km.pdf](http://www.prominent-km.cz/fa_mitutoyo/pdf/cz-14001_prominent_km.pdf)>. s. 163.

<sup>24</sup> ŘEHULA, M.: Zrněné prášky-tablety-obalené tablety. Přednáška, s. 59.

<sup>25</sup> ŘEHULA, M.: Zrněné prášky-tablety-obalené tablety. Přednáška, s. 59.

<sup>26</sup> ELLIS R. OTT.: Process Quality Control Troubleshooting and Interpretation of Data. 1. ed. USA, Mc Graw-Hill Book Company 1975. s. 379.

---

## 8. Abstrakt

Diplomová práce se zabývá stanovením lisovatelnosti mikrokrystalické celulosy a stearanu hlinitého a jejich viskoelastickými vlastnostmi při formování tablet. Využívá záznamu síla-dráha.

Teoretická část se zabývá charakterizací mikrokrystalické celulosy a stearanu hlinitého a dále popisuje jednotlivé metodiky hodnocení a vliv jednotlivých látek na elastický odskok.

Cílem experimentální práce bylo určení vlivu lisovacího tlaku na energie lisování, lisovacího tlaku na relaxaci tablety a vlivu koncentrace stearanu hlinitého na energie lisování. Tablety byly lisovány na přístroji T1 FRO, kde předzatížení bylo 2N, rychlost předzatížení 2mm/s a rychlost cyklů 2mm/s.

---

## **Abstract**

This graduation theses deals with determination of compactibility of microcrystalline cellulose and aluminium stearate and their viscoelastic properties during the tablet formation. The force-distance record was used.

The theoretical part concerns with characterization of microcrystalline cellulose and aluminium stearate and describes individual evaluation procedures and the influence of single materials to elastic recovery.

The aim of experimental part was the determination of compaction pressure to compaction energy, compaction pressure to tablet relaxation and aluminium stearate concentration to compaction energy. Tablets were compacted in the T1 FRO machine, the preload was 2N, speed of preload 2mm/s and cycle rate 2mm/s.

---